

Ein Beitrag zur Zytodiagnostik der Mundhöhle und ihrer umgebenden Organe

von

Wolfram Richter

aus

Stollberg

Aus der Abteilung für Kieferchirurgie
der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkranke
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt)

Ein Beitrag zur Zytodiagnostik der Mundhöhle und ihrer umgebenden Organe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Wolfram Richter

aus

Stollberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. Koch

Referent: Professor Dr. Dr. Steinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 13.6.1972

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. G. Steinhardt meinen Dank für die Überlassung des Themas sowie für erteilte Ratschläge aussprechen.

Mein Dank gilt besonders Herrn Professor Dr. Michalzik für die bereitwillige und stets hilfreiche Unterstützung bei den Problemen der Zytodiagnostik.

Gleichfalls danke ich sehr Herrn Dr. Dr. F. Schmid für die wertvollen Anregungen zur Gestaltung und Durchführung dieser Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I.) EINLEITUNG

II.) LITERATURÜBERSICHT

- 1.) Historisches
- 2.) Zytologische Befunde
 - 2a.) Gesunde Schleimhaut
 - 2b.) Pathologisch veränderte SH
- 3.) Material und Methode
- 4.) Fixierung und Färbung
- 5.) Diagnosestellung
- 6.) Statistiken

III.) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- 1.) Methodik
- 2.) Ergebnisse
- 3.) Klinische Fälle

IV.) DISKUSSION

- 1.) Kritik der Methodik und
der Fehlerquellen
- 2.) Kritik der Statistiken und
der Indikationen.

V.) ZUSAMMENFASSUNG

VI.) SCHRIFTTUM

E I N L E I T U N G

Die exfoliative Zytologie hat ihr Fundament in der vaginalen Zyklus- und Krebsdiagnostik. Ihr Anwendungsbereich dehnte sich in den letzten Jahrzehnten auf weite Gebiete der Medizin aus. In jedem Falle werden abgeschilferte Epithelien einer mikroskopischen Untersuchung zugeführt. Ihre Beurteilung berücksichtigt morphologische Merkmale der Einzelzelle in der Struktur von Kern und Zytoplasma. Die histologische Begutachtung hingegen erfaßt feingewebliche Elemente der Tumoren und das Verhalten der Neoplasmen zum umgebenden autochtonen Gewebe (MOHR u. TÖBBEN).

Nach HORNSTEIN sind die wichtigsten Indikationen der intraoralen Zytodiagnostik:

- 1.) Ergänzung der normalen Histologie durch vergleichende Untersuchung von Schleimhautabstrichen.
- 2.) Nachweis zyklischer Veränderungen der oralen Epithelien.
- 3.) Differentialdiagnose bullöser Schleimhautkrankheiten.
(Einschließlich vesikulöser Virus-Stomatitiden)
- 4.) Intraorale und pharyngeale Krebsdiagnostik.
- 5.) Zytologische Geschlechtsbestimmung (sog. BARR-Test).

Die Erkennung bösartiger Veränderungen aus den abgeschilferten Zellen ist die Hauptaufgabe jeder Zelluntersuchung.

In der Zwischenzeit hat sich die orale Zytologie als diagnostisches Werkzeug von hohem Ausmaß für nicht-neoplastische Verhältnisse erwiesen.

Im Hinblick auf eine wirkungsvolle Therapie muß die Diagnose Karzinom zu einem möglichst frühen Zeitpunkt gestellt werden. Der Erfolg der üblichen therapeutischen Möglichkeiten, wie Chirurgie und Radiologie, ist zu einem großen Teil abhängig sowohl vom Entwicklungsstadium als auch vom histologischen Muster des Tumors. Somit ist jedes explorative Vorgehen, welches nur einen Baustein zur endgültigen Diagnose liefert, aber letztlich Krebs in seinem präinvasivem Stadium ausschließt, von unschätzbarem Wert.

Die Mundhöhle ist gewöhnlich gut zu übersehen. Einfache Inspektion und Palpation bereiten keine Schwierigkeiten. Oft ist es jedoch unumgänglich, kleine, unscheinbare, nicht gleich zu diagnostizierende Veränderungen, einer eingehenderen Untersuchung zu unterziehen. Die gängigen Kriterien für Präkanzerosen (Papel, Erosion, Leukoplakie) können nicht vorhanden sein. Dafür imponiert ein unauffälliger kleiner erythematöser Fleck, eine Granulation oder ein Areal epithelialer Atrophie. Mit der Übertragung von oberflächlichen Zellen braucht dann nicht gezögert zu werden, um zytologische Abnormitäten der Schleimhaut zu prüfen, um dermatologische oder chirurgische Behandlung einzuleiten.

Wenn eine Verlässlichkeit in der Differenzierung einzelner Zellmuster besteht, könnte die Zytologie helfen, die Kluft zwischen klinischem Aspekt und endgültiger Therapie zu überbrücken. Nach TIECKE, KENDRICH u.a. liegt die Intention nicht in der Wahl zwischen Zytologie und Histologie, sondern in der Zytologie "in preference to nothing".

Das Ziel dieser Arbeit ist, die Zytologie in die Gesamtheit diagnostischer Möglichkeiten der Malignome der Mundhöhle und umgebender Organe einzuordnen, die Ergebnisse bisheriger Berichte zu sammeln, einige Statistiken hinzufügen, Fehlerquellen unserer Erfahrung aufzuzeigen, um die Empfehlung dieser Methode für ärztliche Praxis und Klinik zu unterstützen.

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

1.) HISTORISCHES

Die Technik der Zytodiagnostik ist besonders in den anglo-amerikanischen Ländern begeistert gefördert und während der letzten 15 Jahre in staatliche Versorgungsprogramme weitgehend eingebaut worden (KERR). Seitdem das Karzinom der Mundhöhle ein Gesundheitsproblem geworden ist und ungefähr 5 % der malignen Tumoren des Körpers ausmacht, ist eine frühe Diagnose wünschenswert.

Die Geschichte der zytologischen Diagnose geht zurück auf WALSH's Studie von 1843, als er ausgehustete Fragmente von malignen Tumoren des Respirationstraktes beobachtete.

Die größte Anerkennung gebührt jedoch George N. PAPANICOLAOU (1928) für seine Beiträge zur Erforschung des neuen Verfahrens. PAPANICOLAOU und TRAUT schrieben 1943 eine Monographie "Diagnosis of uterine Cancer by the Vaginal Smear" (N.Y. COMMONWEALTHFUND 1943). Die zytologische Technik stellte einen Fortschritt in der Malignomdiagnose dar und senkte nach CAHN die Mortalitätsrate des uterinen Karzinoms mehr als jeder andere Faktor.

1950 veröffentlichte das VINCENT MEMORIAL HOSPITAL BOSTON "The Cytologic Diagnosis of Cancer". Beiträge über Anwendung und Nutzen im Respirations- und Gastrointestinal-

trakt sowie im Urogenitalsystem waren eingeschlossen.

1951 hob AYRE in seinem Buch "Cancer Cytologie of the Uterus" hervor, daß er Material von einer sichtbaren Läsion entnahm und nannte dieses Verfahren "Oberflächen-Zellbiopsie".

Auf stomatologischem Sektor berichtete 1949 MONTGOMERY ausführlich über die Anwendung der PAPANICOLAOU-Technik in der Mundhöhle. Als der Autor die Auswirkung der Röntgenstrahlen auf Zellelemente des menschlichen Speichels studierte, fand er maligne Zellen im Ausstrichpräparat und nannte dies ein "Sialogramm" (WATANABE 1949).

Das gesunde Zellmuster der oralen Mucosa untersuchten MONTGOMERY, sowie MILLER, SANDLER und STAHL 1951, außerdem RITTERMANN und KOZELY 1964. MONTGOMERY und HAMM beschrieben 1952 die Veränderungen bei Leukoplakie.

Über die Zytologie oraler Neoplasmen berichteten WAHI u. GUPTA (1954), PETERS u. RIJSINGHAN (1956), SILVERMAN, BECKS u. FABER (1958), SCHNEIDER, UMIKER, MOHR sowie HAHN 1957 und andere. Hormonell bedingte Veränderungen des Abstrichbildes studierten SCHREUSS u. SCHÖLDGEN. WATANABE beschäftigte sich in seinen Arbeiten mit der Aspirationszytologie.

Vergleichende histologische und zytologische Untersuchungen zur Tumordiagnostik stellten 1966 BECKER, HERWIG,

LORSCHIED u. SCHMIDSEDER an. Zur klinischen Morphologie und Biochemie des Mundhöhlencarcinoms trugen 1960 FASSKE, HAHN, MORGENROTH, SCHMIDT und THEMANN bei.

PAPE berichtet 1959 über Methoden und Grenzen der stomatologischen Exfoliativzytologie in der Tumordiagnostik und betont 1971 die besondere Indikation für das maligne Melanom.

2.) ZYTOLOGISCHE BEFUNDE

a.) Gesunde Schleimhaut

Die Mundschleimhaut ist von einem mehrschichtigen Plattenepithel ektodermalen Ursprungs gebildet und sitzt einem bindegewebigen Papillarkörper auf. Das histologische Bild ist dabei geprägt von funktioneller Anpassung an externe Einflüsse mechanischer, chemischer und thermischer Art. Sie erinnert in manchen Zügen an die äußere Haut und kann daher als Beispiel einer "kutanen"- oder wie im französischen Schrifttum häufig zu lesen ist - "dermopapillären" Schleimhaut gelten (HORNSTEIN). Ein breites Stratum spinosum leitet nach außen in eine unterschiedlich keratinisierte Verdichtungszone über, die Lage der Basalzellen grenzt an den Papillarkörper der Tunica propria. Diese Tunica propria wiederum ist nicht deutlich von einer Tunica submucosa zu trennen, da ihr die dem Magen-Darmtrakt eigene Lamina muscularis mucosae fehlt.

Wir kennen drei Arten der oralen Mucosa. Die erste ist eine mastikatorische Schleimhaut der Gingiva propria und des harten Gaumens. Eine ausgedehnte Verflechtung der Tunica propria mit dem Periost reduziert deutlich die Verschieblichkeit.

Die zweite ist eine auskleidende Schleimhaut des mukösen Anteils der Lippen mit ihrem Saumgebiet, der Wangen mit ihrer Interkalarlinie, des Mundbodens mit seinem besonderen transmukösen Resorptionsvermögen, der vestibulären Gebiete sowie der ventralen Zungenoberfläche. Eine ver-

schiebliche locker aufgelegte Schleimhaut erlaubt es, dem Spiel tiefliegender Muskulatur zu folgen.

Eine dritte spezialisierte Schleimhaut bedeckt den Zungenrücken, ist fest mit dem muskulären Zungenkörper verbunden, mastikatorischen Einflüssen ausgesetzt und enthält zahlreiche Organe der Geschmacksempfindung. (SCHUERMANN et alii).

Die Anordnung der Schleim-, Talg-, großen und kleinen Speicheldrüsen ist starker Variabilität unterworfen. Größere, zu eigenen Organen zusammengedrückte Drüsenkörper sind sogar außerhalb der muskulären Schleimhautbegrenzung angeordnet, z.B. die Parotis.

Gewöhnlich erreicht die Einzelzelle bei ihrem Reifeprozess nicht das karyolytische Stadium und behält ihren Kern auch in oberflächlichen Schichten bei. In der superfizialen Zellreihe exfolieren die Zellen und werden ergänzt durch jüngere aus tieferen Schichten (RITTERMAN). Im Speichel lassen sie sich mit durchgewanderten meist lymphozytären Elementen als Speichelkörperchen (ausgewanderte im Speichel veränderte Leukozyten und Lymphozyten nachweisen.

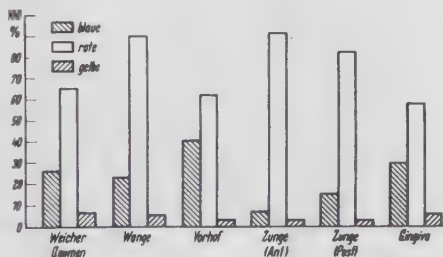
Lokale funktionelle Irritation greift in den Prozess des Reifwerdens der Epithelzelle ein. An Stellen stärkerer Belastung kommt es zu stärkerer Verhornung, die in gewissem Maße physiologisch ist und ihren Ausdruck findet

in unterschiedlicher Färbbarkeit epithelialer Zellen (WEINMANN). Das Zytoplasma wird mit zunehmender Reife transparent, der Kern verkleinert sich zu einer pyknotischen Chromatinmasse. Verhorntes Zytoplasma ist azidophil (CAMILLIERI u.a.). Nach HORNSTEIN verwenden wir anstelle der bisherigen Unterscheidung einer Ortho- und Parakeratose den elektronenoptisch eher gerechtfertigten Begriff einer keratinisierten oder nichtkeratinisierten Schleimhaut. Das zytologische Keratinisationsmuster beschäftigte WEINMANN (1940), MILLER et alii (1952), STONE (1962).

Eine einfache Unterscheidung erfolgt nach MONTGOMERY (1951) in drei Zelltypen: (Abb. 1, Abb. 2)

- 1.) blau gefärbte, kernhaltige Zellen (nicht keratinisiert)
- 2.) rot gefärbte, kernhaltige Zellen (teilw. keratinisiert)
- 3.) gelb oder rosa gefärbte Zellen mit pyknotischem oder fehlendem Kern (voll keratinisiert).

Abb. 1: Keratinisationsgrad der Mundhöhlenepithelien.
(Aus MONTGOMERY
zit.n. RITTERMAN
et alii)



Einige Autoren wie MELA (1959), BITTER u. HAHN (1962) sahen die Notwendigkeit einer ausgefeilteren Klassifikation. Sie trennten die oberflächlichen Zellen in neun Kategorien.

Morphologische und färberische Unterschiede waren Kriterien um Pyknose und Azidophilieindices festzulegen.

Nach HAHN (1963) bildeten die größten Gegensätze Abstriche vom Gaumen und von der Wange:

"Ein Gaumen-Abstrich zeigt fast nur Hornschollen oder in Verhornung begriffene azidophile Zellen, während das Auftreten von Hornschollen an der Wange schon als pathologisch gewertet wird." Nur beim weiblichen Geschlecht ist der Pyknoseindex im Rahmen zyklischer Veränderungen Schwankungen ausgesetzt. Eine Mischung aus Abstrichbildern des Gaumens und der Wange stellt das Zellmuster des Alveolarfortsatzes dar (BITTER und HAHN).

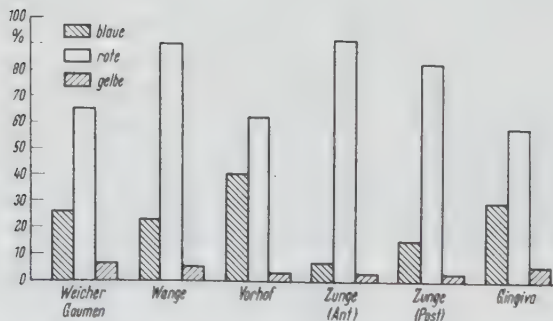


Abb. 2: Keratinisationsgrad der Mundhöhlenepithelien (nach RITTERMAN et alii).

ANDERMATT fand an vergleichenden Abstrichen von Erwachsenen an der Wangenschleimhaut nur 14 %, am harten Gaumen dagegen 84 % verhornende Zellen. ONISI und KOSUGE bestimmten 1963 das Ausmaß der Keratinisation mit photoelektrischer Messung nach Färbung mit Kristallviolett und Bismarck Braun. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen der konventionellen Methode.

Die zelluläre Zusammensetzung eines zytologischen Ausstriches der gesunden Mundschleimhaut variiert in Abhängigkeit von der Entnahmestelle und von der zur Materialgewinnung aufgewandten Kraft. Der Durchmesser der Zellen schwankt zwischen 15 und 93 μ , der Durchmesser der Kerne zwischen 3 und 16 μ (WATANABE). KOMOTO notierte 1959 Änderungen der Kern-Plasma-Relation zwischen 16:1 und 50:1. In tieferen epithelialen Schichten verkleinern sich die Zellen und der C/N-Index. Im einzelnen werden folgende Zelltypen unterschieden:

Kernlose Schollen

Superficialzelle (pyknot.Kern)

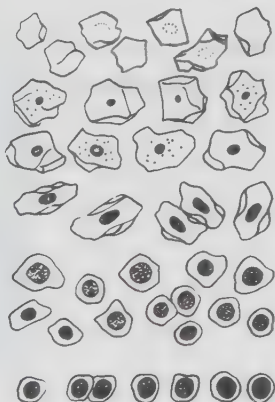
Superficialzelle (präpyknot.Kern)

Intermediärzelle

Parabasalzelle

Basalzelle

Abb. 3: Reihe der Epithelzellen



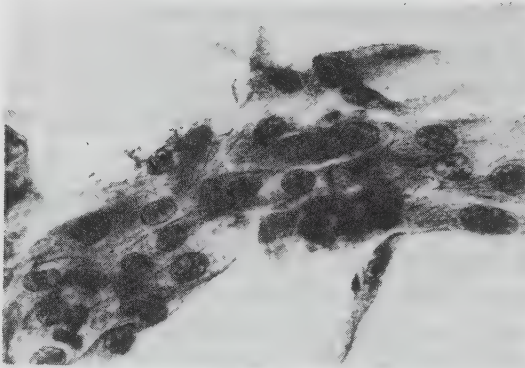


Abb. 4: Basal- und
Parabasalzellen im
Bildzentrum umgeben
von zyanophilen Inter-
mediärzellen (x 1000)

Abb. 5:
Intermediärzellen
(x 400)

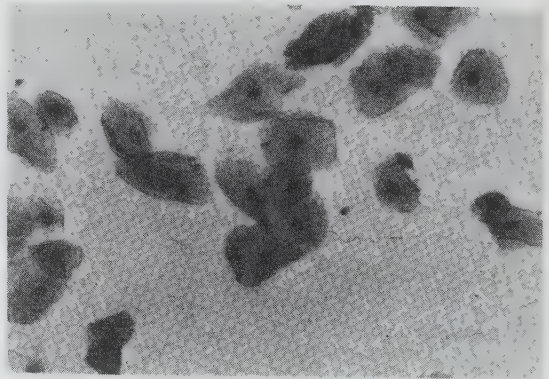


Abb. 6:
Superficialzellen
der Wange (x 400)

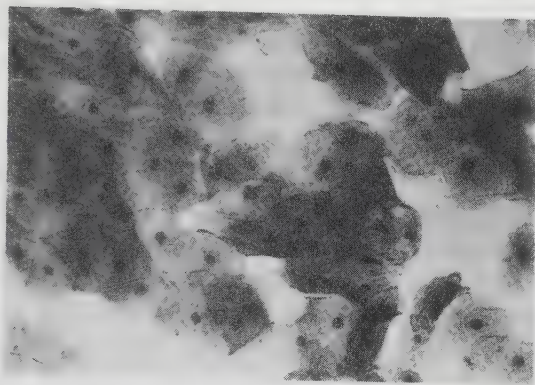
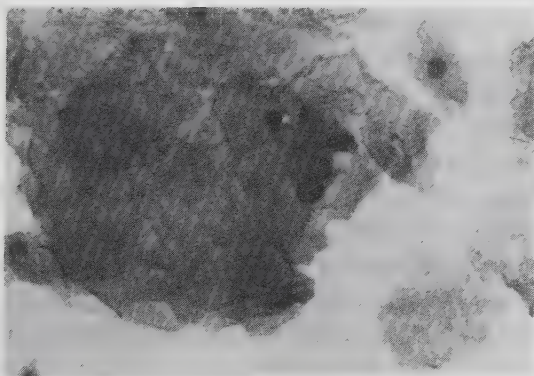


Abb. 7:
Keratinschollen
des Gaumens (x 560)



1.) Basalzellen: (Abb. 3, 4, 38) Sie haften fest an der Basalmembran und werden daher unter physiologischen Bedingungen nicht abgeschilfert. Sie treten nur in Erscheinung bei Verletzung der Basalschicht oder wenn eine Erosion von einer Lage junger Epithelien überhäutet wird (CAHN). Sie zeigen scharf begrenzte, runde Kerne mit feinverteiltem Chromatinnetz und deutlichen Nukleolen. Die Kern-Plasma-Relation beträgt 1:2. Zyanophile, transparentes Zytoplasma wird von einer scharf gezeichneten Zellmembran umschlossen.

2.) Parabasalzellen: (Abb. 3, 4, 38) Der Kern ist gleichermaßen rund, mit gutausgebildeter Kernmembran, und von zarter Chromatinstruktur durchsetzt. Das Zytoplasma zeigt sich zyanophil (N/C-Index 1:3). Selten sind im Abstrichbild der geschlossenen Schleimhaut Parabasalzellen zu sehen.

3.) Intermediärzellen: Abb. 3, 5, 38) In diese Gruppe ordnet man Zellen ein, deren Zytoplasmaeigenschaft sie von den Parabasalzellen trennt, die aber wegen ihres noch nicht pyknotischen, noch transparenten Kerns nicht zu den Oberflächenzellen gehören (CAHN). Das Plasma läßt hellere Blaufärbung gelegentliche Eosinophilie bei jetzt polygonaler Form erkennen. Diese Zellen treten dann auf, wenn die Materialgewinnung mit größerem Druck durchgeführt wurde. Der N/C-Index beträgt 1:3.

4.) Superficialzellen: (Abb. 3, 6, 7, 38, 39) Oberflächenzellen beherrschen das normale Abstrichbild mit polyedrischem, scharfrandigem, eosinophilem oder zartblauem Zytoplasma. In Ausstrichen von Wange und Mundboden imponieren gewöhnlich kleinere, translucente Kerne, während sich bei Verhornung vornehmlich am harten Gaumen kernlose, orangefarbene Schollen oder pyknotische Kerne abzeichnen.

b.) Pathologisch veränderte Schleimhaut

Der Kern ist das Zentrum der identischen Reproduktion der Zelle. Unter normalen Verhältnissen spiegelt seine Morphologie proliferative Aktivität oder funktionelle Reifung wieder (MEDAK et alii). Es manifestieren sich hier die deutlichsten morphologischen Veränderungen des malignen Wachstums. Der Kern erfährt degenerative Umwandlung sekundär zu schwerer zytoplasmatischer Irritation und kann betroffen sein bei unspezifischen Entzündungen, viralen Infekten, Röntgen- und Radiumbestrahlung sowie bei Zytostatikatherapie (MEDAK, GREW, BURLAKOW und TIECKE). Eine Vielzahl hypoxischer, entzündlicher, chemischer und physikalischer Einflüsse wirkt auf die Mundschleimhaut ein. Degenerative Veränderungen granulärer, lytischer und hydropischer Art sind selten charakteristisch für irgendein verletzendes Agens.

Die M a l i g n i t ä t s diagnose erfolgt ausschließlich nach morphologischer Variabilität der Zellkerne.

Die Zytoplasmastrukturen hingegen geben uns Auskunft über Reifegrad und Herkunft der Zellen. Ein Hinweis auf gutartige, nicht spezifische, degenerative Zellveränderungen bietet sich jedoch an. Im Folgenden sind die wesentlichsten Zeichen der Zelldegeneration aufgeführt.

1.) Karyorrhexie: (Zerfall des Kerns in Chromatinbröckel, Abb. 7, 8) Der Kernzerfall erscheint in den progressiven Stadien als grobe Granulierung und weiterhin in Form halbmondförmig angeordneter Chromatinfragmente unter Verlust der Kernmembran.

2.) Karyolyse: (Kernauflösung, Abb. 7, 8, 31, 38) Im Rahmen des Verhornungsprozesses zeigen Kerne verschiedene Stadien der Lysis und erscheinen oft als Schattenkerne. Für Virale Infekte spricht der Verlust der Chromatinstruktur oder Homogenisation bei erhaltener Kernmembran.

3.) Pyknose: (Kernverdichtung, Abb. 6, 7, 8, 31, 38) Hierunter wird die Schrumpfung des Kernes zu einer strukturlosen, verdichteten Chromatinmasse verstanden. Sie ist physiologisch in den oberflächlichen Epithelschichten und pathologisch bei Entzündungen und Atrophie. Zwei Kriterien der Pyknose sind nach WATANABE:

a.) Kerndurchmesser 6

b.) Hellrotes Aufleuchten unter Phasenkontrastbetrachtung.

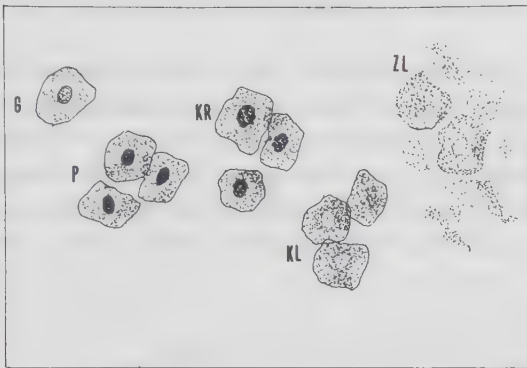


Abb. 8: Degenerative Kern-Plasmaveränderungen (schematisch) Pyknose (P), Karyorrhexis (KR), Karyolyse (KL) und Zytolyse (ZL). Gesunde Vergleichszelle (G).

4.) Kernschwellung und Kerneinschlüsse: Abb. 9, 32, 33)
Bestrahlungsschäden können Kernschwellung mit Karyolyse hervorrufen. Virale Infekte führen zu zentraler Chromatinkonzentration mit Hofbildung und Erhalt der Kernmembran.

5.) Zytolyse und granuläre Degeneration: Undeutliche Zellgrenzen, Verlust der Zellmembran, Vakuolenbildung, bakterielle und leukozytäre Einschlüsse, (Abb. 32, 33), münden in degenerative Autolyse und eventuell Bildung von freien Kernen.

6.) Pseudoeosinophilie und atrophische Zellkohäsion:
Es entsteht ein synzytiumähnliches Bild. Die Differential-

diagnose zum Karzinom stützen Informativität und Kernstruktur.

Eine Reihe von Formbesonderheiten treten in dieser Kombination nur bei malignen Tumoren auf. Schwankungen im Gehalt der DNS und im Chromosomensatz entsprechen diesen Variationen. Erhöhung der DNS, aneuploider Chromosomensatz sind aber nicht für Tumorzellen spezifisch, sondern kommen auch in anderen schnellwachsenden Geweben vor (HAMPERL).

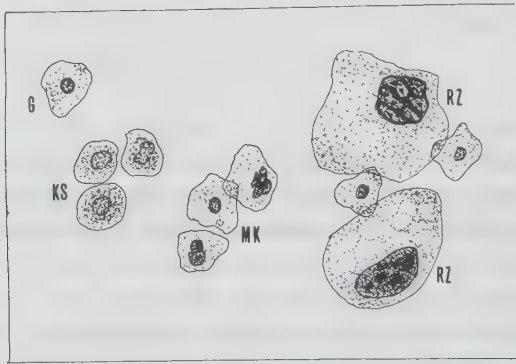


Abb. 9: Schwere Kernveränderungen (schematisch). Kernschwellung mit Karyolyse (KS), Mehrkernigkeit (MK) mit abnormen Mitosen, Riesenzellen (RZ).

Keine der im folgenden angeführten Kriterien sind für sich allein für die Diagnose ausreichend. Ihr Gesamtbild erlaubt jedoch für eine Abgrenzung zwischen maligneentarteter, regenerativ-entzündlicher und gesunder Zelle (KOSS u.a.)

Die absoluten Zeichen der Malignität sind:

1.) Kernpolymorphie (Anisokaryose): (Abb. 10, 12, 13)
Die Kerne sind an Form und Größe verschieden und kennzeichnen das überstürzte Tumorstadium. Die gesunde Zelle zeigt uns eine gleichmäßig gerundete und ovale Kernmembran. Bei der Tumorzelle ist die Membran unregelmäßig, "monströs entrundet" (v. ALBERTINI), eingekerbt und gezähnt. Die Strukturabweichung, Furchung, Lappung und Knospung des Kerns (KING), tiefe Zähnung, vor allem die Entrundung der Kernmembran, sind hervorragende Zeichen der Tumorzelle (INGRAM et alii) und werden bei der gesunden Zelle nie im gleichen Ausmaß gefunden.

2.) Hyperchromasie: (Abb. 11, 13, 18) Vermehrung und unregelmäßige Anordnung des Chromatins, die intensive Färbbarkeit beruhen auf abnormen Zuwachs der Kernmaterialien und lassen rückschließen auf gestörte Proteinsynthese oder pathologische Mitosen. Auch sekretorisch tätige Drüsenzellen zeigen Vermehrung des Chromatingehaltes (HAMPERL), ebenso Plattenepithelien bei regenerativem Wachstum und entzündlicher Reizung (FASSKE). Das Chromatin der Drüsenzellen zeigt feine Granulierung in regelmäßiger Anordnung. In den Zellen der Malignome hingegen ist das vermehrte Chromatin unregelmäßig verteilt und kann grobe Schollen sowie amorphe Klumpen (KOMOTO) erkennen lassen.

Pathologische Mitosen sind in Ausstrichen von Tumorzellen selten zu sehen (CAWSON). Deutlich imponieren ihre Folgeerscheinungen mit vielkernigen Riesenzellen. In Zweifelsfällen spricht Mitose für die histiozytäre Herkunft einer sonst schwer identifizierbaren Zelle.



Abb. 13: Zeichen der Malignität (schematisch): Anisozytosen (AZ), Anisokaryosen (AK), Hyperchromasien (HY), deutliche Nukleolen (NU), Furchung und Lappung (FL).

3.) Kern-Plasma-Relation: Nach WATANABE nimmt der N/C-Index auf etwa 2,6 ab. Diese Abweichung zeigt, daß der Kern mit pathologisch übersteigter Eiweißsynthese bei schnellem Gewebswachstum in den Vordergrund rückt. Gleiches gilt für die Verschiebung der Kern- Kernkörperchen-Relation zu gunsten des Kernkörpers (IGEL).

Abb.10: Zeichen der Malignität (x 1000). Entrundung der Kernmembran (EM). Vergrößerte Kerne (VK). Furchung und Lappung (FL). Nackte Kerne (NK).
Pap.: V. Histo.: Malignes Melanom.

Abb.11: Zeichen der Malignität (x 1000). Hyperchromasie (HY) mit großen irregulären Chromatinklumpen.
DD: Artefakt durch Überfärbung.
PAP.: V. Histo.: Entdifferenziertes Plattenepithelkarzinom.

Abb.12: Zeichen der Malignität (x 1000). Deutlicher Pleomorphismus (PL) mit starker Variation in Größe und Form der Kerne.
PAP.:IV.Histo.: Entdiff. Ca.

Abb. 10:

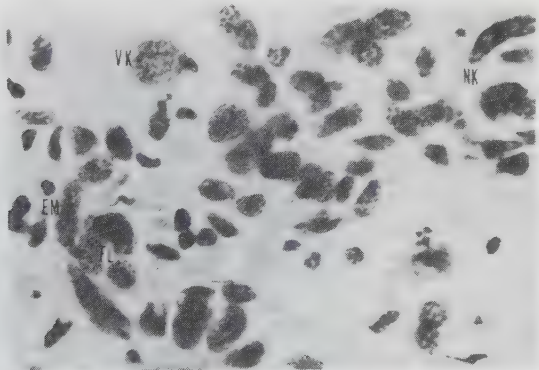


Abb. 11:

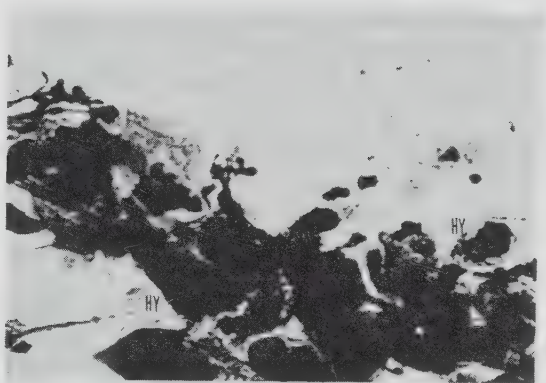


Abb. 12:

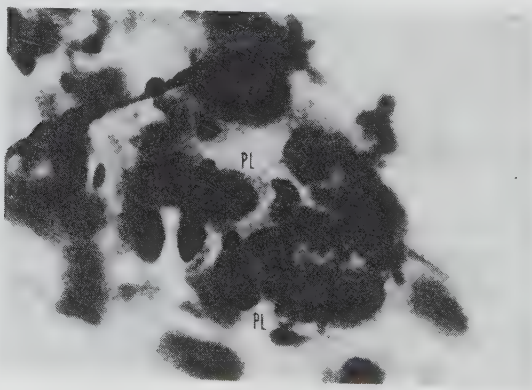
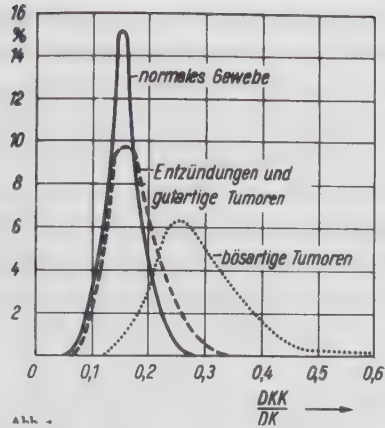


Abb.14: Verschiebung
der Kern-Kernkörperchen-
relation (nach IGEL)



Überschneidungen der Häufigkeitsverteilungen in Abb. 12 geben den Hinweis, daß derartige Veränderungen am Einzelpräparat nicht auftreten müssen und vor allem nicht spezifisch für Tumorstadium sind.

Die im Folgenden angeführten Zeichen haben keine Beweis-kraft, da sie auch bei gutartigen Veränderungen und externen Insulten angetroffen werden.

4.) Nukleolen: (Abb. 13, 28) Vergrößerte und übermäßige Vermehrung der Nukleolen zeigt eine intensive Synthese von Nukleoproteinen bei rascher Proliferation.

5.) Anisozytosen: (Abb. 13, 18) Die Vielgestaltigkeit des Zytoplasmaleibes weist auf reifere und unreifere Formen des Plattenepithelkarzinoms hin. Während sich die Kerne

aller Malignomzellen in ihren Atypien ähneln, kann man aus der Erscheinungsform des Plasmas auf den Reifegrad schließen. Undeutliche Zellgrenzen bei mehr oder weniger starker Auflösung des Zytoplasmaleibes gelten als Zeichen der Entdifferenzierung (LINKE). Reife Zellen hingegen haben einen wohldefinierten Plasmaleib. Bei diesen Karzinomen werden Spindelzellen (Tibre cells) oft in Bündeln sowie Kaulquappenzellen (Tadepole cells) mit breiten Köpfen gefunden.

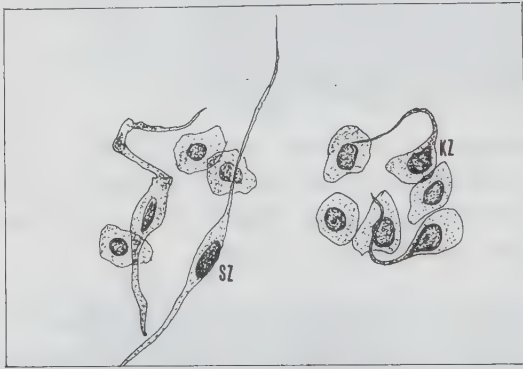


Abb. 15: Zeichen der Malignität (schematisch). Spindelzellen (SZ) und Kaulquappenzellen (KZ).

6.) Abnorme Zellgruppierung: Irreguläre Anhäufung in Verschlingung, Schichtung und Perlkettenformation epithelialer Zellen geben gelegentlich Hinweis auf das vermutete maligne Geschehen (MEDAK et alii).

Für einen Ausstrich bei invasiv wachsendem Karzinom sind

Abb. 16: Zeichen der Malignität (x1000). Verdacht auf tiefe Dyskaryosen (TD) bei lymphozytären Plasmaeinschlüssen (LP).

DD: Histozyt

PAP.: IV. Histo.: Karzinom

Abb. 17: Zeichen der Malignität (x 400). Anisozytosen in Form der Spindelzellen (SZ).

Abnorme Chromatinverklumpung (CK).

PAP.: IV. Histo.: Karzinom

Abb. 18: Zeichen der Malignität (x 560). Pleomorphismus (PL) und Hyperchromasie (HY) mit Vielkernigkeit (MK). Scharfe Zellgrenzen verweisen auf die epitheliale Herkunft.

Abb. 16:

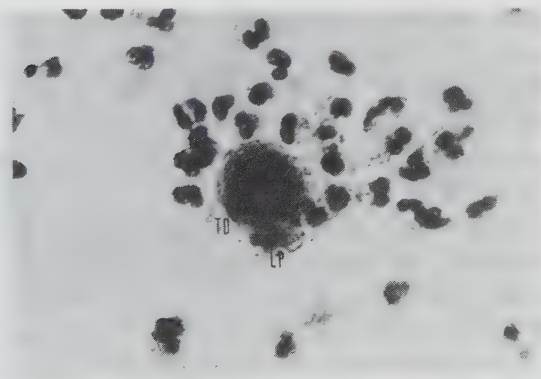


Abb. 17:

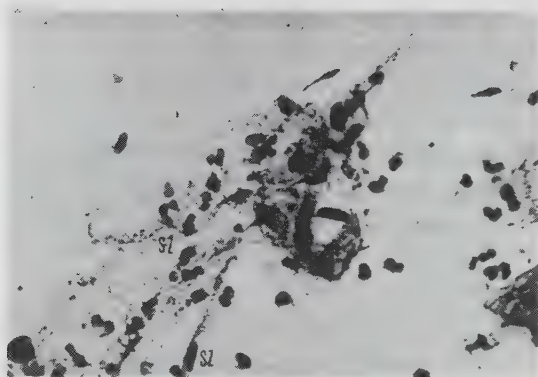
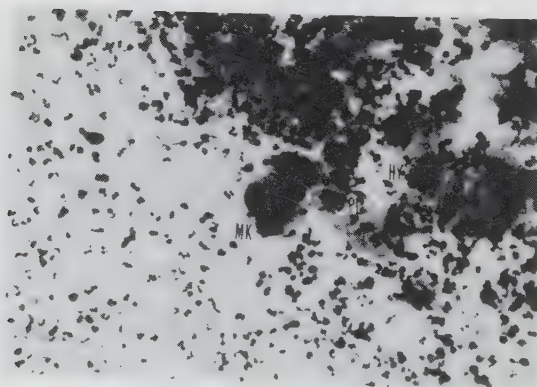


Abb. 18:



Krebszellen mit ihren eben angeführten Variationen in Größe und Form charakteristisch. Zellen mit pyknotischem, vergrößertem und dunkelgefärbtem Kern bei orange bis gelb gefärbtem Plasma begleiten das Abstrichbild des verhornenden Plattenepithelkarzinoms (MONTGOMERY).

Bei weniger differenzierten Karzinomen sticht die zytoplasmatische Verhornung nicht so hervor. Die Kernabnormitäten beherrschen das Bild. Bei letzterer Form kommt es gewöhnlich zu einer Umkehrung des N/C-Indexes, ein Charakteristikum welches bei der verhornenden Variante nicht immer zu beobachten ist (KOSS). Unabhängig von den Tumorformationen zeigt der Hintergrund des Abstriches fast immer nekrotisches Materialien, Blut und zahlreiche Leukozyten (Abb. 17).

In Anlehnung an die Gynäkologie verwendet LANGER auch für die Mundhöhle den Terminus Carcinoma in situ. Er erfaßt damit einen Tumor, der die intraepithelialen Zeichen der Malignität zeigt, aber die Grenzen des Plattenepithels respektiert und sich zytologisch kennzeichnet durch das Auftreten von Krebszellen und von dyskaryotischen Zellen.

Eines der interessantesten Ergebnisse der Exfoliativzytologie brachte das Studium zellulärer Abnormitäten außerhalb des Stadiums eines deutlich sichtbaren Karzinoms. Diesen zellulären Abnormitäten wurde von PAPANICOLAOU der Name Dyskaryosen gegeben (Abb. 16, 19, 43). Sie sind definiert als "Zellen mit abnormen Kern aber gutausgebildetem Zyto-

plasma." BOSCHMANN spricht von "histologisch ein funktionell unreifer und morphologisch atypischer Kern in offenbar normal differenziertem Zytoplasma." Gemäß dem Ausmaß nuklearer Unregelmäßigkeit trennt KOSS in frühe und späte Dyskaryosen, wobei letztere gewöhnlich mit einem Karzinom vergesellschaftet und durch ausgeprägte Polymorphie und Hyperchromasie charakterisiert sind. Topographisch unterscheidet er weiterhin in oberflächliche (superficiales und intermediäre) sowie in tiefe (basale und parabasale) Dyskaryosen.

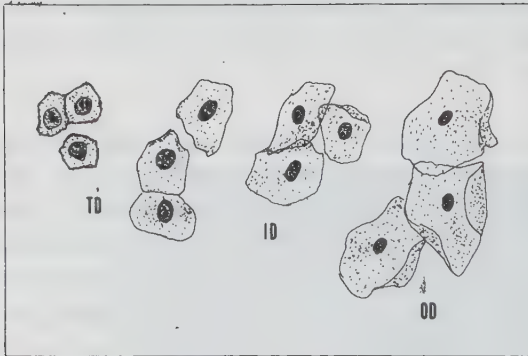


Abb. 19: Die Zellreihe der Dyskaryosen. Tiefe (TD), intermediäre (ID) und oberflächliche (OD) Dyskaryosen.

Die Bedeutung der beschriebenen Zellen besteht darin, daß

Rückschlüsse auf die histologische Struktur der Epithelatybie gezogen werden können (WATANABE). Eine entzündliche Genese kommt auch für die dyskaryotische Oberflächen- und Intermediärzelle in Betracht und deutet die Reversibilität des Vorganges an. Dyskaryotische Parabasalzellen hingegen deuten auf bereits in der Keimschicht beginnende Veränderungen hin, aus denen ein Karzinom entstehen kann (BOSCHMANN).

Daraus wird offensichtlich, daß nicht alle Zellen dieser Art die gleiche Bedeutung haben und die Aufmerksamkeit des Untersuchers wecken. Es läßt sich jedoch sagen, daß eine refraktäre Proportionalität zwischen Reifung und Atypie besteht. Je höher das Ausmaß der Reifung dyskaryotischer epithelialer Zellen ist, umso geringer ist das Ausmaß epithelialer Atypie.

STAHL, der die Bedeutung der Dyskaryosen für die Mundschleimhaut diskutierte, verweist auf die Notwendigkeit langer Kontrollen, bei Patienten, die derartige Zellen im Ausstrich zeigen. STAHL sah ebenfalls, daß sich das experimentelle Karzinom aus der Wangentasche des Hamsters durch das Auftreten von Dyskaryosen ankündigt. Diese Arbeiten, sowie Veröffentlichungen (von CAUDHRY et alii) spiegeln wieder, daß ein klinisch nicht eindeutig zu identifizierendes carcinoma in situ einem invasiven Plattenepithelkarzinom vorausgeht.

Zu unterscheiden ist die Dyskaryose von der Karyomegalie,

einem Phänomen uniformer und leichter Kernvergrößerung wie es z.B. bei Gingivitiden zu beobachten ist (KOSS).

Das ausschließliche Auftreten von dyskaryotischen Zellen, insbesondere der oberen Zellagen kennzeichnet den im amerikanischen Schrifttum häufig auftretenden Terminus der Dysplasie.

PAPE berichtet 1971 über fünf Fälle von malignem Melanom, bei denen schon die zarte, fast drucklose Abstrichnahme zu tumorpositiven Befunden führte. Pleomorphismus, atypische Mitosen, Hyperchromasie in reichem Maße beherrschen das Abstrichbild des malignen Melanoms. Die mangelhafte Zytoplasmabegrenzung weist auf einen mesenchymalen Tumor hin. Die Differentialdiagnose zum entdifferenzierten Karzinom mag schwierig sein, erübrigt sich jedoch bei Anwesenheit von Melanin.

3.) MATERIAL und METHODE

Gesundes Plattenepithel schilfert physiologischerweise oberflächliche Zellschichten ab, während tiefere Schichten fest miteinander verbunden sind. Bei Malignomen verlieren die Zellen aller Schichten ihre Interzellulärbrücken (CAHN). Was auch immer der Grund für den Defekt im desmosomalen Apparat der Krebszelle ist, es sind dies die pathophysiologischen Grundlagen der Materialgewinnung. OMAN (zit.n.KOSS) glaubt, daß diese Eigenschaft auf einen verringerten Calciumgehalt des Interstitiums zurückzuführen sei. Ein oberflächlich lokalisiertes Karzinom wird eher Zellen abschilfern als umgebendes gesundes Gewebe (CAHN).

Uns bietet sich unter Berücksichtigung verschiedener Indikationen nachfolgende Einteilung der zytologischen Techniken an.

1.) Sekretzytologie:

Sie entspricht der Originalmethode PAPANICOLAOU's, in der Sekretmaterial ausgestrichen wird.

- a.) Untersuchung von Sekretsstraßen der Schleimhäute des Oropharynx (COOKE).
- b.) Untersuchung von Sekreten der großen Speicheldrüsen. Nach SCHÜLE ist der SammelSpeichel aus der Mundhöhle für chemische, zytologische oder bakteriologische Untersuchungen ungeeignet.
- c.) Untersuchung von Fistelsekret (z.B. nach Neck Dissection).
- d.) Untersuchung von Sekreten der Nasennebenhöhlen.

2.) Läsionszytologie:

Dieses Verfahren geht zurück auf den von AYRE geprägten Begriff der Oberflächenbiopsie. Es ist dies die am häufigsten angewandte Methode, setzt aber eine Läsion zumindest eine Abnormität voraus (COOKE).

3.) Aspirationszytologie nach WATANABE 1958:

Hierbei wird Material für zytologische Studien von Organen gewonnen, die nicht spontan abschilfern und durch ihre topographische Lage der direkten Abstrichentnahme nicht zugänglich sind.

- a.) Speicheldrüsen
- b.) Lymphknoten
- c.) Knochen
- d.) Nasensekret (UEDA 1959)

4.) Abdruckzytologie: (PAPE 1959)

Von chirurgisch gewonnenem Gewebe werden Abdrücke direkt mit dem Objektträger entnommen.

Angaben über das zu verwendende Instrumentarium finden sich bei den einzelnen Autoren. Vergleichende Untersuchungen SHKLARS empfehlen den hölzernen Zungenspatel. Die abgerundeten Enden werden befeuchtet und mit leichter Hand über das zu untersuchende Areal gezogen. Diese Manipulation sollte in den meisten Fällen kein Unbehagen und keine Blutung hervorrufen.

Die Handhabung eines sterilen, stumpfen Metallspatels war

besonders von CAWSON angegeben. STAATS und GOLDBY erzielten hiermit 1963 die höchste Trefferquote. Die Zellentnahme von sehr schmerzhaften und leicht blutenden Läsionen gelingt unter Zuhilfenahme eines angefeuchteten Watteträgers (TIECKE et alii). EISENRING weist 1955 auf die Möglichkeit hin, Untersuchungsmaterial direkt auf den Objektträger aufzutragen. LANGE entnahm 1965 zelluläre Proben mit einer Platinöse von kleinen Läsionen, vom Gingivalsulkus und von vesikulären Effloreszenzen.

HELSPERS und Mitarbeiter (zit.n.TIECKE) bedienen sich steriler, physiologischer Kochsalzlösung zur Durchmusterung der gesamten Mundhöhle. Gleichsam können Spülflüssigkeiten von Nasennebenhöhlen oder Resektionshöhlen der Zytodiagnostik zugeführt werden. Nach dem Zentrifugieren läßt sich das Sediment auf einen Objektträger auftragen.

DrüsenSpeichel kann durch Einlegen eines dünnen Polyäthylenschlauches oder einer Olive in die Ausführungsgänge der großen Speicheldrüsen gewonnen werden (Polyäthylenschlauch 2 mm Außendurchmesser und einem Lumen von 1 mm Durchmesser). Nach SCHÜLE wird der Speichel einzelner Drüsen durch spezielle Saugkapseln (SCHNEY-ERSCHE Kapseln) gewonnen, welche über die Papillen der Ausführungsgänge gestülpt werden. Dieser Speichel unterscheidet sich jedoch erheblich von dem direkt aus der Drüse gewonnenen.

WATANABE empfiehlt für die Punktion der Weichteilgewebe Kanülen von 0,5-0,9 mm Durchmesser und für die Punktion von Knochen und sklerotischen Materialien Kanülen von 1-2 mm Durchmesser. Die Anwendung dieser "Feinnadeltechnik" verhindert traumatische Schäden, die durch chirurgische Probeexcision eintreten könnten. Nach Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung setzt sich das aspirierte Material im wesentlichen aus freien Zellen und Zellaggregaten zusammen. Aspirationen von gesunden Epithelien enthalten große Zellklumpen mit nur geringen freien Zellen. In Aspirationen von entdifferenzierten Karzinomen hingegen fehlt die intrazelluläre Adhäsion (siehe oben).

Die Beurteilbarkeit eines Ausstriches ist allein gewährleistet wenn vorhandenes Blut ausgetupft wird. Bleibt ein Abstrich dennoch blutreich, wird dem Zytologen voraussichtlich keine Beurteilung möglich sein. ZINSER setzt dann dem Alkohol-Äther-Fixierungsgemisch 3 % Eisessig zu. Die Erythrozyten hämolysieren und färben sich nur schwach gelb oder gar nicht an. Krebszellen erleiden dabei keine Veränderung. GRAHAM und Mitarbeiter versetzten visköse Exsudate mit 0,5 ml bis 1 ml Hyaluronidaselösung, um eine Verflüssigung mucinöser Stoffe zu erhalten.

In Fällen von keratinisierter Oberfläche sollte diese tunlichst mit einer scharfen Kürette oder einer Skalpellklinge bearbeitet werden. Ist die Schneide scharf genug, kann man langsam und leicht oberflächliche Schichten ver-

hornten Materials entfernen ohne Schmerz oder Blutung zu verursachen. Man hält ein, wenn die Oberfläche gerötet oder rosa erscheint (COOKE). Nun kann für die eigentliche Abstrichnahme der Zungenspatel benutzt werden.

Spülflüssigkeiten enthalten Zellaggregate oder Einzelzellen in zu großer Menge physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und müssen konzentriert werden. Von zahlreichen Autoren wird die Empfehlung gegeben, bei 2000 Umdrehungen pro Minute für 15 Minuten zu zentrifugieren, um eine Zellanreicherung zu erhalten. Dafür ist die Flüssigkeit sofort mit gleicher Menge 95 % Alkohol in einem Zentrifugenglas zusammen zu geben. Mittels Platinöse wird dann das Sediment auf den Objektträger ausgestrichen (BOSCHMANN).

4.) FIXIERUNG und FÄRBUNG

Die Fixierung erhält das Zellmaterial in lebensähnlichem Zustand. Lufttrocknung birgt in sich die Gefahr einer Fehleinfärbung des Zytoplasmas (Pseudoeosinophilie) durch Einwirkung des Luftsauerstoffes, sowie Formveränderungen, Schwellungen und Strukturverlust der Nukleolen (BOSCHMANN).

Als Fixierlösung empfiehlt SMOLKA und SOOST

1. absoluten Alkohol - Ätherpronarcosi: (1:1)
2. Alkohol (95 %) - Glycerin (85 %): (4:1)
3. 95 % Alkohol

Sofortiges Eintauchen der Objektträger in die Fixierlösung garantiert obige Forderung ^{und} vermeidet Fehlerquellen.

Erst nach Fixierung darf das Präparat an der Luft getrocknet werden und steht zum Versand bereit. Die aus der Fixierlösung entnommenen, noch feuchten Präparate werden mit 3 Tropfen Glycerin versehen, um anschließend einen 2. Objektträger aufzulegen.

Die heute in zytologischen Labors gebräuchliche Färbung geht auf PAPANICOLAOU zurück und läuft in folgenden Stufen ab.

- 1.) Absteigende Alkoholreihe (80 %, 70 %, 50 %)
- 2.) Kernfärbung mit Hämatoxylin nach HARRIS zwischen 3 u. 6 Min., wobei Überfärbungen vermieden werden.

- 3.) Vorsichtiges Spülen unter fließendem Wasser.
- 4.) 2 Minuten Blauung in Ammoniak-Alkohol-Gemisch.
- 5.) Aufsteigende Alkoholreihe (70 %, 80 %, 95 %).
- 6.) 1,5 Min. Zytoplasmafärbung mit dem sauren ORANGE G.
- 7.) Spülen in 95 % Alkohol bei zweimaligem Wechsel.
- 8.) Ein Gemisch aus Lichtgrün, Bismarckbraun und Eosin (EA 50) färbt das Plasma unterschiedlicher Differenzierungsstufen bläulich (zyanophile Zellen).
- 9.) Bis sich keine Farbwolken mehr vom Objektträger ablösen, wird mit 95 % Alkohol gespült.
- 10.) Entwässert und geklärt wird durch Spülen in absolutem Alkohol.
Xylol + absoluten Alkohol
Xylol allein.

Viele weitere spezielle Färbemethoden erlauben eine geschlossene und detaillierte Studie der Kern-Plasmastrukturen exfoliierter Zellen. WEINMANN (1940) benützte WRIGHT'S Modifikation der LEICHMANN-Färbung. Die GIEMSA-(BLANK et al. 1951) MAY - GRÜNWALD - (SAKAI et al. 1960) und UNNA -PAPPENHEIM (LELKE 1959) sind mit Erfolg verwandt worden, während SCHNEIDER und CAWSON 1960 MAYERS Hämalauneosin mit befriedigendem Ergebnis gebrauchten.

Nach SANDLER versagen die in der Hämatologie üblichen Färbemethoden. Ihr Indikationsbereich beschränkt sich auf ein konstantes pH-Milieu. Epithelzellen heben sich wegen zu starker Anfärbung der Leukozyten und des Schleimes

nicht eindeutig hervor. Eine modifizierte FEULGEN-Technik dient der chromosomalen Geschlechtsbestimmung.

Die SHORR-Färbung ist wegen mangelnder Kerndarstellung für die Krebsdiagnose nicht geeignet (BOSCHMANN).

5.) DIAGNOSESTELLUNG

Zur Durchmusterung der Ausstriche, für Befunderhebung und Diagnosestellung eignet sich ein binokulares Mikroskop mit elektrischer Beleuchtung und Phasenkontrasteinrichtung (KOSS). Bei einem Okular von 12facher Vergrößerung empfiehlt BOSCHMANN 10fach und 40fach vergrößernde Objektive. Ersteres gibt einen Überblick, das mittlere erlaubt Auskunft über die Herkunft der Epithelien, über Bindegewebsbestandteile, Blutelemente und klärt die Frage normal oder atypisch. Ein 100fach vergrößerndes Objektiv zieht schließlich die Kernstrukturen zur Beurteilung heran. Ein Kreutztisch mit Koordinatenskala erlaubt es, die wesentlichen Punkte zu markieren.

Zahlreiche Autoren bedienen sich zur Einstufung ihrer Befunde der fünf Kategorien nach PAPANICOLAOU:

PAP. I. Unverdächtig:

Nur gesunde Epithelien sind im Ausstrich zu sehen.

PAP. II. Nicht verdächtig:

Einzelne atypische Elemente Plattenepithelien mit geringer Hyperchromasie bei entzündlichen Prozessen mit Anisocytose und Anisokaryose bei atrophischen Vorgängen werden beobachtet.

PAP. III. Malignitätsverdächtig:

Keine sichere Interpretation ist möglich.

Hier liegen Kern- und Plasmaabweichungen vor, die

mit normalen Abstrichen nicht zu vereinbaren sind. Die Malignitätskriterien reichen aber nicht aus, um die Einstufung in Gruppe IV und V zu rechtfertigen.

PAP. IV. Eindeutig krebsverdächtig:

Typische Krebszellen sind in dieser Gruppe vorhanden. Eine Reihe von Autoren spricht von "einzelnen sicheren Krebszellen" und sehen in der Quantität einen Unterschied zur Gruppe V.

PAP. V. Mit Sicherheit Krebs:

Die reichliche Zahl typischer Tumorzellen im Ausstrichbild spricht für ein Malignom.

6.) STATISTIKEN

Die Leistungsfähigkeit jeder Untersuchungsmethode wird eingestuft nach der Höhe der Trefferquote. Besonders aus der anglo-amerikanischen Literatur liegen zahlreiche Berichte über die Genauigkeit der zytologischen Diagnostik sowie über die Häufigkeit von Fehlbefunden vor. Als Beurteilungsmaßstab führte man die histologische Untersuchung einer Probeexcision oder in vielen Fällen auch eine klinische Verlaufskontrolle ein.

TIECKE und BLOZIS veröffentlichten 1965 eine Zusammenstellung von zytologischen Untersuchung von 1953-1964. Sie selbst gaben die Häufigkeit der Fehldiagnosen von 4,2 % an und berichteten vor allem von ca. 5 % ihrer Patienten, deren maligne Läsionen zum Zeitpunkt der Untersuchung völlig unverdächtig waren. SANDLER und STAHL sprachen von 92 % richtigen Diagnosen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\pm 3,8$ %.

WATANABE verglich 1963 verschiedene Methoden der Karzinomfrüherkennung. Für die PAPANICOLAOU-Methode gab er 96 % richtige Interpretationen an. Die Trefferquote für den TPT-Test (Intravitalfärbung mit triphenyltetrazoliumchlorid) betrug 68,5 %, für die Fluoreszenzmikroskopie (Färbung mit Akridinfarbstoffen) 79,3 % und schließlich für die Stomatoskopie 86,3 %, Durch Kombination der PAPANICOLAOU-Färbung mit anderen mikroskopischen Untersuchungen gelang es ihm seine Fehlerquellen auf 3 % zu reduzieren.

Tabelle 1: Ergebnisse der Mundhöhlenzytologie aus den Jahren 1953 bis 1964 nach TIECKE und BLOZIS.

Study	Number of patients			Number of	
	With cancer	With positive or suspicious cytology findings	Without cancer	False positive	False negative
Chicago	62	51	28	2	11
Frost	16	11 P			
Hopp	25	5 I	13	0	0
Ingrim	27	24	0	0	1
King		23			4
Peters	114	51			1
Peters	194	100	0	0	4
Peters	263	186	0	0	8
Pomeranz	8	252	0	0	11
Sandler	38	7	0	0	1
Sandler	315	34	13	0	4
Selbach	93	322	277	7	8
Silverman	19	90	0	0	3
Silverman	7	18	56	0	1
Tiecke	53	7	93	0	0
Umiker	106	46	22	0	7
Umiker	80	100	54	6	6
Wahi	41	77	0	0	3
		41	9	0	0

Abbreviations: P=positive; N=negative; I=inconclusive

BECKER, ERWIG, LORSCHIED und SCHMIDSEDER führten 1960 an 70 Patienten mit histologisch gesicherten Karzinomen vergleichende zytologische Untersuchungen durch. 28,6 % wurden der Gruppe I und II nach PAPANICOLAOU zugeordnet. Ihre Ergebnisse schränkten den Wert der Zytodiagnostik ein und haben hervor, daß jede malignomverdächtige Läsion definitiv abgeklärt werden sollte.

SHKLAR et al. untersuchten bis 1968 2052 Patienten, stellten aber nur 82 Karzinome fest und gaben 12 Fehldiagnosen, entsprechen 14,6 %, an.

ROVIN (zit. nach KERR) betonte, daß falsch negative Abstriche in Beziehung gesetzt werden müssen zur Zahl der histologisch gesicherten Karzinome, weniger zur Gesamtzahl der Abstriche. Letztere Annäherung gebe ein fehlleitendes und von hoher Irrtumswahrscheinlichkeit getragenes Bild von der Verlässlichkeit zytologischer Abstriche.

E I G E N E U N T E R S U C H U N G

1.) METHODIK

Unsere Untersuchung erfaßt zytologische Abstriche, die in den Jahren 1968 bis 1971 in der Kieferchirurgischen Abteilung der Zahn- Mund- und Kieferklinik der Universität Erlangen-Nürnberg vorgenommen wurden.

Das Patientengut setzte sich zusammen aus ambulanten sowie stationären Fällen.

Die Zellproben wurden entnommen bei Verdacht auf ein malignes Neoplasma. Dieser Verdacht stützte sich auf Anamnese, auf Vorbehandlung anderen Orts, auf subjektive Angaben der Patienten, vor allem aber auf das klinische Erscheinungsbild und die klinische Untersuchung. Es waren keine Massenuntersuchungen im Sinne einer Krebsfrüherkennung bei bestimmten Alters- oder Berufsgruppen. Das Patientengut wurde beschränkt auf die frühen Läsionen, deren Differentialdiagnose schwierig war. Die statistische Aufgliederung erfolgte rückblickend unter Erfassung der Zytologie, Histologie und des klinischen Verlaufes an Hand der Krankengeschichten.

Die Materialgewinnung gelang in 90 % der Fälle unter Zuhilfenahme eines angefeuchteten Holzspatels. Die Patienten waren angehalten, sich mindestens 8 Stunden vor der Zellentnahme der Nahrungsaufnahme, des Rauchens und der Mundpflege zu enthalten. Prothesen sollten während dieser

Zeit nicht getragen werden.

Wir versuchten die mechanische Irritation sowie die Spülwirkung des Speichels auf die jeweilige Läsion zu reduzieren. Beide Faktoren bedingen ständige vermehrte Desquamation lockerer Zellgruppen aus oberflächlichen Gewebsdefekten der Mundhöhle und erschweren den Erhalt von reichlich beurteilbarem Material. Wir bedienten uns vereinzelt einer Kopf-Kinn-Kappe. Diese sollte über Nacht getragen werden, um genannte externe Einflüsse auszuschalten.

Die zur Untersuchung vorgesehenen Gebiete unterzog man einer sorgfältigen Säuberung von Detritus, Schleim und Nekrosen mittels physiologischer Kochsalzlösung und Watteträger. Besonderer Wert mußte auf die Einhaltung blutarmer Ausstriche gelegt werden. Auftretende Blutungen wurden ausgetupft oder man verschob die Materialentnahme auf einen späteren Zeitpunkt. Dennoch eingesandte Abstriche empfahl der Zytologe regelmäßig zur Wiederholung.

Keratinisierte Regionen wurden, ähnlich der von COOKE angegebenen Methode, mit scharfen Instrumenten vorsichtig von Hornschollen befreit. wir bedienten uns für die eigentliche Zellentnahme dann des Holzspatels. Selten ist es gelungen aus Fissuren und Rhagaden genügend Material zu gewinnen.

In zwei dokumentierten Fällen benützten wir die Abdruckzytologie (Abb. 24,25,26), in drei Fällen die Aspirationszytologie.

Keine unserer Untersuchungen war kombiniert mit anderen, nicht-bioptischen Verfahren der Früherkennung, wie Stomatoskopie oder Intravitalfärbung (TPT-Test).

Das mit leichtem Spateldruck gewonnene Material wurde sofort in gleichmäßig dünner Schicht in der Längsrichtung des Objektträgers ausgestrichen.

Zur Fixierung bedienten wir uns eines Gemisches aus 95 % Alkohol und Äther pro narcosi zu gleichen Teilen.

Die Färbung nach der oben beschriebenen PAPANICOLAOU-Methode, Befunderhebung und die Einordnung in das PAPANICOLAOU-Schema wurden vorgenommen im zytologischen Labor der Universitäts-Frauenklinik (Direktor Prof. Dr. Ober) von Herrn Prof. Dr. Michalzik sowie im zytologischen Labor des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor Prof. Dr. Becker) von Herrn Prof. Dr. Schmidt.

2.) ERGEBNISSE:

In dem angegebenen Zeitraum kamen 498 Abstriche zur Untersuchung von 166 malignomverdächtigen Läsionen.

Tabelle 2 gibt eine erste Aufgliederung dieser Fälle nach klinischen und histologischen Gesichtspunkten.

Tabelle 2:

	Anzahl	% von insgesamt
Histologisch gesicherte Malignome	78	47,0
Histologisch gesicherte gutartige Schleimhautläsionen	65	39,2
Klinisch gutartige Mundschleimhautveränderungen (ohne Histol.) Gruppe n. PAPANICOLAOU I und II.	23	13,8
Gesamtzahl oraler Läsionen	166	100 %

Eine Zusammenfassung aller klinischen Fälle in den fünf PAPANICOLAOU-Klassen nach malignen Neoplasmen beziehungsweise gutartigen Veränderungen ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3:

		PAPANICOLAOU			Total
		IV u. V	III	II u. I	
Maligne Neoplasma	Anzahl	46	8	24	78
	% von insges.	27,8	4,7	14,5	47
Benigne Schleimh.- Läsionen	Anzahl	5	9	74	88
	% von insges.	3	5,4	44,6	53
Total	Anzahl	51	17	98	166
	% von insges.	30,8	10,2	59	100

Die 47 % histologisch gesicherten Malignome verteilen sich auf Plattenepithelkarzinome, auf Sarkome und Maligne Melanome. Tabelle 4 läßt die Gliederung dieser Fälle erkennen.

In gleicher Weise trennten wir die benignen Neoplasmen und entzündlichen Erscheinungsformen. Das Adamantinom als semimaligne Geschwulst, wurde mit eingefügt. Gleichermaßen enthalten sind 23 Fälle entzündlicher Läsionen, die man aufgrund klinischer Verlaufsbeobachtung diagnostizierte. (Tabelle 5)

Tabelle 4:

		PAPANICOLAOU			Total
		IV u. V	III	II u. I	
Karzinome	Anzahl	40	7	23	70
	%	51,1	9,0	29,5	89,6
Sarkome	Anzahl	3	1	1	5
	%	3,9	1,3	1,3	6,5
Maligne	Anzahl	3	-	-	3
	%	3,9	-	-	3,9
Melanome	Anzahl	46	8	24	78
	%	59	10,2	30,8	100

Tabelle 5.:

		PAPANICOLAOU			Total
		IV u. V	III	II u. I	
Amelo- blastome	Anzahl	1	-	1	2
	%	1,1	-	1,1	2,2
Epuli- tiden	Anzahl	1	1	4	6
	%	1,1	1,1	4,5	6,9
Fibrome	Anzahl	-	2	7	9
	%	-	2,2	7,9	10,1
Entzün- dungen	Anzahl	3	3	56	62
	%	3,4	3,4	64	70,8
Leuko- plakien	Anzahl	-	3	6	9
	%	-	3,3	6,8	10,1
Total	Anzahl	5	9	74	88
	%	5,6	10,1	83,3	100

Eine gesonderte Darstellung der Fehldiagnosen ist Tabelle 6 zu entnehmen. Eine falsch positive Diagnose besagt, daß ein unverdächtiger Abstrich für positiv (PAP.IV oder V) erklärt wurde, eine falsch negative hingegen, daß positive verdächtige Zellen bei einer gutartigen Läsion gefunden wurden.

Tabelle 6:

Diagnosen		Frauenklinik	Pathologie	
Fehldiagnosen mit PAP III	Anzahl	18	19	
	%	21,2	23,4	Total
Falsch positive Fehldiagn.	Anzahl	3	2	5
	%	3,5	2,5	3
Falsch negative Fehldiagn.	Anzahl	9	15	24
	%	10,6	18,5	14,55
Fehldiagnosen ohne PAP III	Anzahl	12	17	29
	%	14,1	21,0	17,55

Die Fehldiagnosen ohne PAPANICOLAOU-Gruppe III sind in der letzten horizontalen Spalte der Tabelle 6 aufgestellt und betragen 17,55 % von insgesamt 166 untersuchten oralen Läsionen. Die Differenz zu 100 % führt schließlich zu einer TREFFERQUOTE von 82,45 %. Aus der Höhe der Trefferquote kann auf die Häufigkeit richtiger Diagnosen geschlossen werden.

Ihre Berechnung hatte nicht nach den Fehldiagnosen mit PAPANICOLAOU-Gruppe III (erste Spalte der Tab. 6) zu erfolgen, da die Einordnung in diese Gruppe schon den Verdacht der Malignität erweckt.

Die Summe der falsch positiven Fehldiagnosen (3 %) und der falsch negativen Fehldiagnosen (14,55 %) führt schließlich zu dem Teilergebnis von 17,55 % falschen Diagnosen.

3.) KLINISCHE FÄLLE

Fall 1: (Abb. 21,22,23), Ia. A., männlich, 69 Jahre, KrBl.Nr.: 5718.

Anamnese: 8 Wochen vor stationärer Aufnahme offene Stelle im linken Mundboden unter totaler Prothese.

Klinik: Schwellung, Rötung, erosiver Defekt im Verlauf des Ductus sublingualis, leukoplakische Veränderung im Trigonum retromolare.

Zytologie: PAPANICOLAOU IV.

Histologie: verhornendes Plattenepithelcarcinom.

Verlauf: Unterkiefer- und Mundbodenresektion, submandibuläre Ausräumung. Kontrolle bis 7 Monate nach Operation.

Abb. 21:

Ulzeration und

Leukoplakie Mundboden

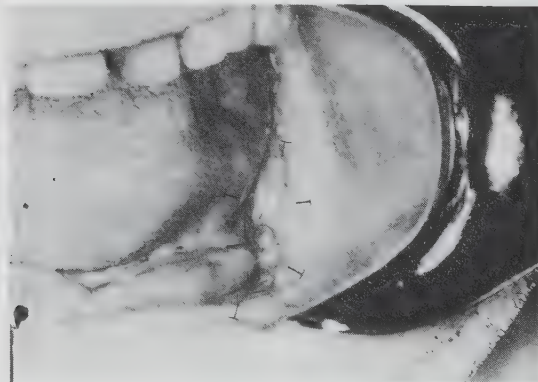


Abb. 22:

Polymorphie und Hyperchromasie
(x 560)

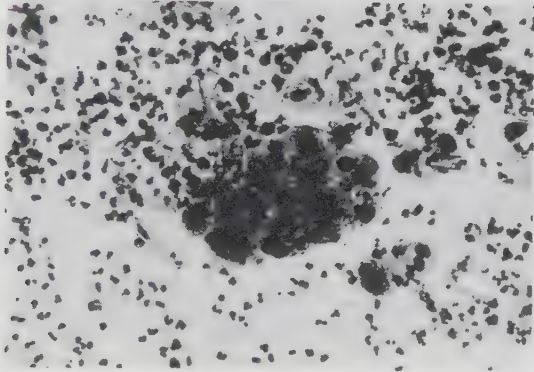
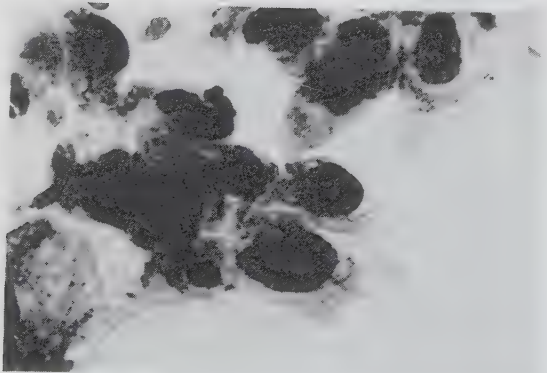


Abb. 23:

Polymorphie
(x 1000)



Fall 2: (Abb. 24,25,26), So. E., weiblich, 59 Jahre, KrBl.Nr.: 5629.

Anamnese: 4 Jahre kleinfingernagelgroße Pigmentation oberhalb rechter Mundwinkel mit deutlichem Wachstums-schub 4 Monate vor stationärer Aufnahme.

Klinik: Papel und Pigmentation der Cutis und oralen Mucosa. Lymphknoten frei.

Zytologie: PAPANICOLAOU V.

Histologie: Melanoblastom auf der Basis einer Melanosis circumscripta präblastomatosa DUBREUILH.

Verlauf: Radiatio 60 Minuten vor OP. ABBE-Plastik.

Submandibuläre en bloc - Ausräumung. Bis jetzt rezidiv-frei.

Abb. 24:

Papel und Pigmentation der Cutis und oralen Mucosa.

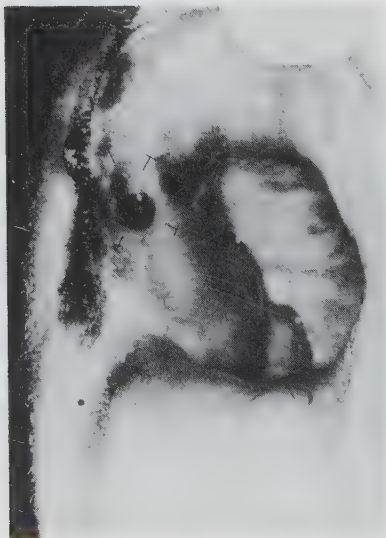


Abb. 25:

Nackte Kerne und deutliche Nukleolen
(x 1000)

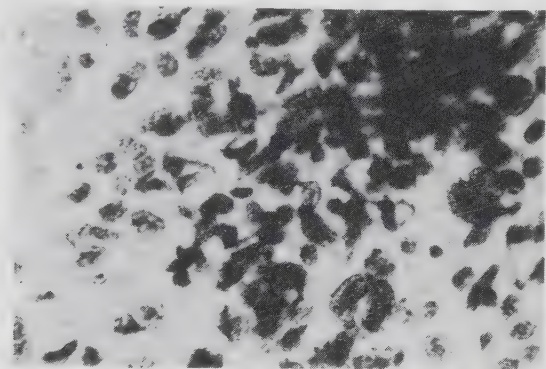
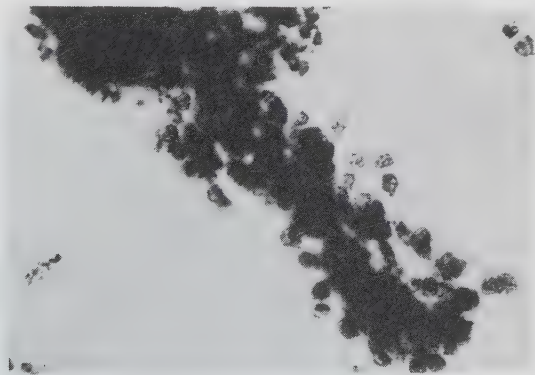


Abb. 26:

Überlagerung aber am Rande patholog. Zellbilder
(x 560)



Fall 3: (Abb. 27,28,29), Br. F., männlich, 57 Jahre, KrBl.Nr.: 5371.

Anamnese: 6 Wochen vor stationärer Aufnahme fleckige Veränderungen linker Zungenrand. Glossodynie. Hauszahnarzt extrahierte Zähne im linken Ober- und Unterkiefer.

Klinik: Papulös-makulöse, nicht belegte, leicht ulcerierte Effloreszenz, Rand unscharf begrenzt, umgebendes Gewebe nicht induriert.

Zytologie: PAPANICOLAOU IV.

Histologie: nicht verhornendes Plattenepithelcarcinom mit atypischen Plattenepithelzapfen und Strängen bis 2 mm in die Tiefe.

Verlauf: Neck dissection, PULL THROUGH-Operation und Radiatio. 30 Monate postoperativ rezidivfrei.

Abb. 27:

Papulo-makulöse Effloreszenz am Zungenrand.



Abb. 28:

Kerndeformitäten in Größe und Form.

(x 1000)

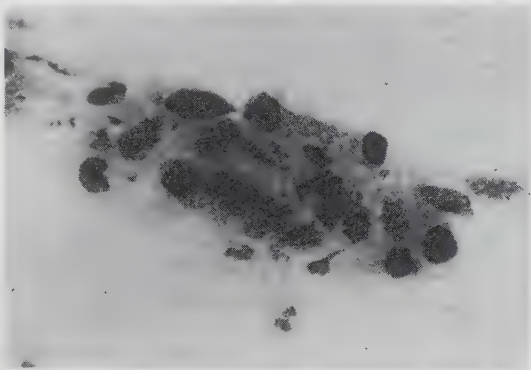
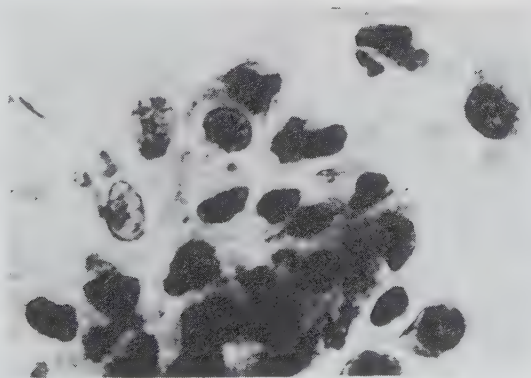


Abb. 29:

Polymorphie Nackte Kerne

(x 1000)



Fall 4: (Abb. 30,31,32,33), Pl.B., weiblich, 50 Jahre, KrBl.Nr.: 5907.

Anamnese: 8 Wochen vor stationärer Aufnahme offene Stelle, leicht blutend am rechten Zungenrand.

Klinik: kleinfingernagelgroßes Geschwür am rechten Zungenrand mit weißlichen, geringerhabenen Rand und gerötetem Ulcusgrund, derbe Konsistenz aber gut verschieblich.

Zytologie: PAPANICOLAOU II.

Histologie: gutartiges kapilläres Hämangiom mit läppchenförmig gegliederten mesenchymalen Geschwulstgewebe und zahlreichen spaltförmigen engen Kapillaren.

Verlauf: rezidivfreier komplikationsloser Heilungsverlauf.

Abb. 30:

Kleinfingergroßes Geschwür am Zungenrand.



Abb. 31:
Massenhaft
polymorph-
kernige Leuko-
zyten (x 400)

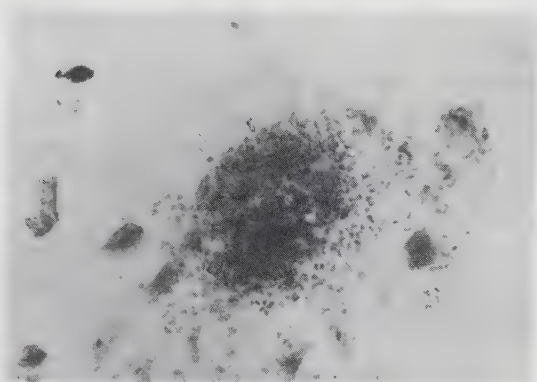


Abb. 32:
Lymphozytäre Einschluß-
körper (x 1000)

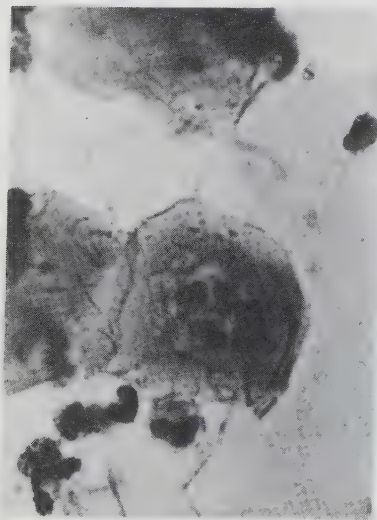
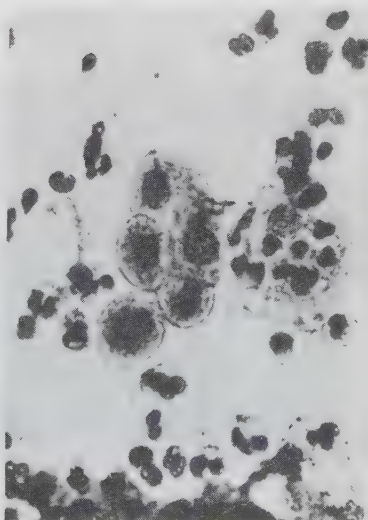


Abb. 33:
Lymphozytäre Einschluß-
körper (x 1000)



Fall.5: (Abb. 34,35,36), Du. A., männlich, 57 Jahre,
KrBl.Nr.: 3721.

Anamnese: nicht bekannt.

Klinik: Erosiver Gewebsdefekt im Bereich der Papille
des linken Ductus STENONIANUS mit perifokaler Rötung
und nur mäßiger Induration.

Zytologie: PAPANICOLAOU IV.

Histologie: Entdifferenziertes Plattenepithelcarcinom.

Verlauf: Resektion mit regionaler Lymphknotenausräumung.

Weiterer Verlauf nicht bekannt.

Abb. 34:

Ulzeration in Höhe Ductus STENONIANUS

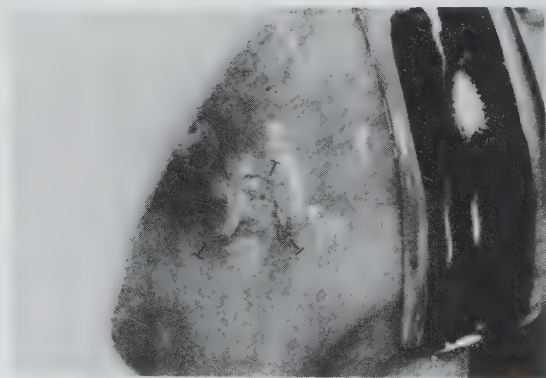


Abb. 35:
Mehrkernigkeit und Hyperchromasie
(x 1000)

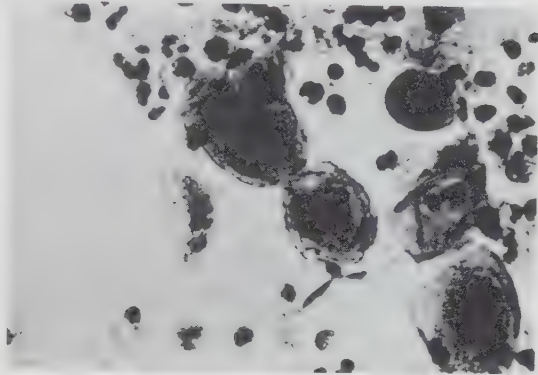


Abb. 36:
Hyperchromasie und Kernverklumpung
(x 560)



Fall 6: (Abb. 37, 38, 39), Ga. A., weiblich, 56 Jahre,
KrBl.Nr.: 5669.

Anamnese: Schwellung 8 Wochen vor stationärer Aufnahme
im rechten Vestibulum oris und Wange. Intermittieren-
der Verlauf.

Klinik: diffuse Rötung und Erosion der Wange.

Zytologie: PAPANICOLAOU II.

Histologie: granulierendes unspezifisches Schleimhaut-
ulcus mit reaktiver Akanthose des angrenzenden ober-
flächlichen Epithels. Hinweise für Malignität oder
Spezifität ergaben sich nicht.

Verlauf: mehrmalige Remission. Beobachtung bis 13 Mona-
te nach stationärer Behandlung.

Abb. 37:

Ulzeration und Rötung der Wange

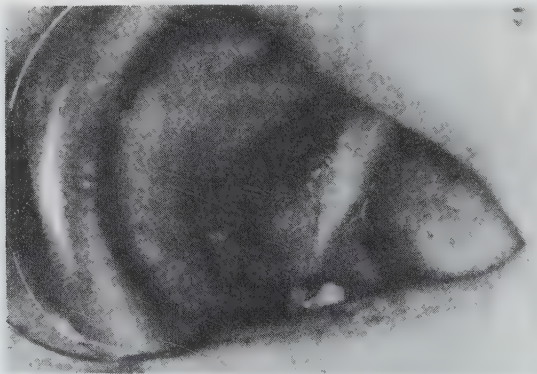


Abb. 38:

Unauffälliges Zellmuster
(x 400)

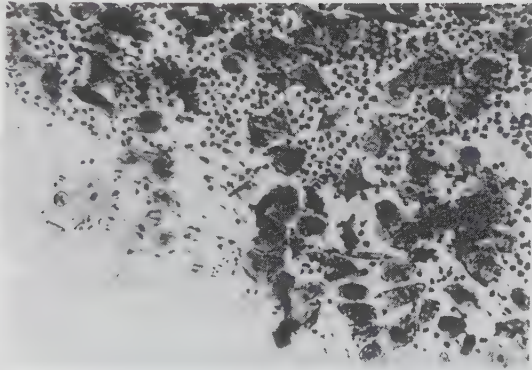
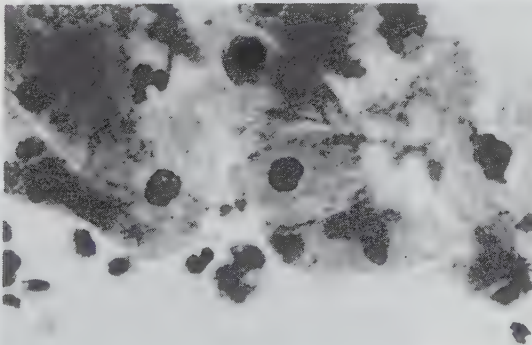


Abb. 39:

Superficialzellen mit präpyknotischem Kern
(x 1000)



Fall 7: Abb. 40,41,42,43). Sch. H., männlich, 53 J.,
KrBl.Nr.: 5674.

Anamnese: 12 Wochen vor stationärer Aufnahme Schmerzen
beim Kauakt im rechten Mundboden und Zungenrandbereich.

Klinik: Zungenrand und Wange pfenniggroße leukoplakische
Bezirke. Lymphknotenbefund positiv.

Zytologie: PAPANICOLAOU IV (Fehldiagnose).

Histologie: Schleimhautexcision mit ausgeprägter chroni-
scher unspezifischer Entzündung und umschriebener Erosion
neben reaktiver Akanthose des angrenzenden Oberflächen-
epithels. Basalmembran zur Tiefe hin scharf abgegrenzt.
Subepithelial ödematös aufgelockertes kollagenes Binde-
gewebe dicht rundzellig infiltriert.

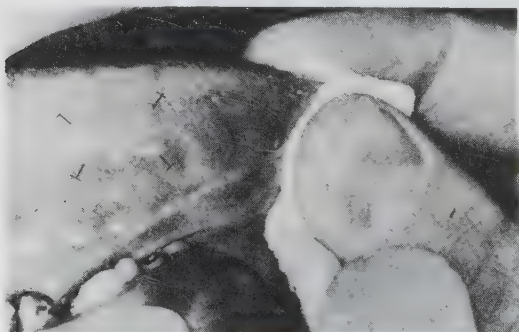


Abb. 40:

Leukoplakie und
papulöse Efflores-
zenz am Zungenrand

Abb. 41:

Ähnliche Ver-
änderung der
Wange

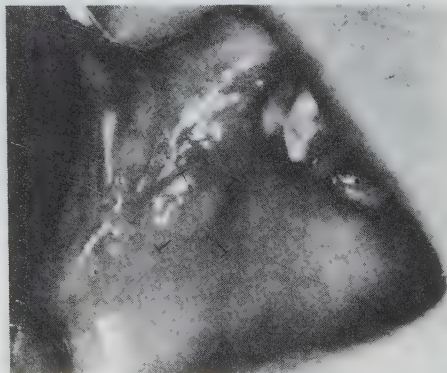


Abb. 42:

Hyperchromasie und Kernverklumpung (Überfärbung)
(x 560)

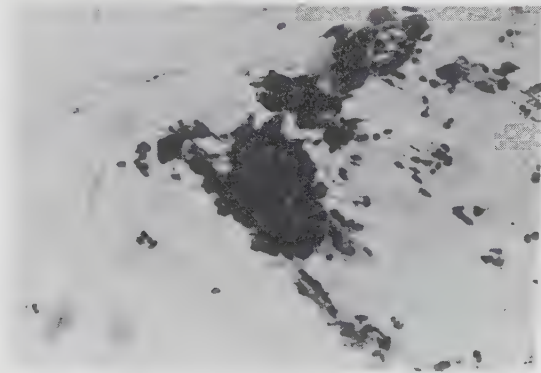
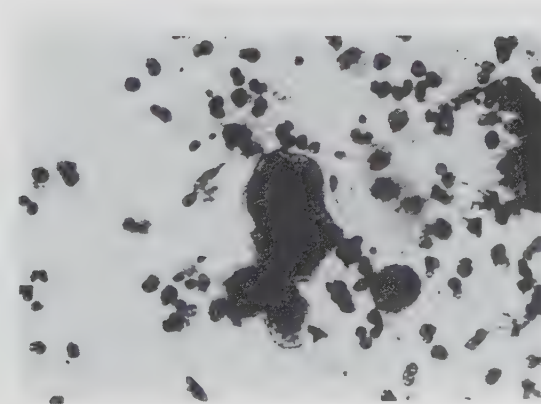


Abb. 43:

Verdacht auf tiefe Dyskaryosen
(x 1000)



Fall 8: (Abb. 44,45,46), Ka. H., männlich, 57 Jahre, KrBl.: 5856.

Anamnese: Auftreibung und Defektbildung linker OK 6 Wochen vor stationärer Aufnahme.

Klinik: deutliches Ulcus am harten Gaumen mit Auftreibung der Alveolarfortsätze, stark malignom-verdächtig.

Zytologie: PAPANICOLAOU II (Fehldiagnose).

Histologie: verhornendes Plattenepithelcarcinom.

Verlauf: OK-Resektion, submandibuläre en bloc-Ausräumung. 17 Monate postoperativ rezidivfrei.

Abb. 44:

Großer verunreinigter Gewebsdefekt am harten Gaumen.

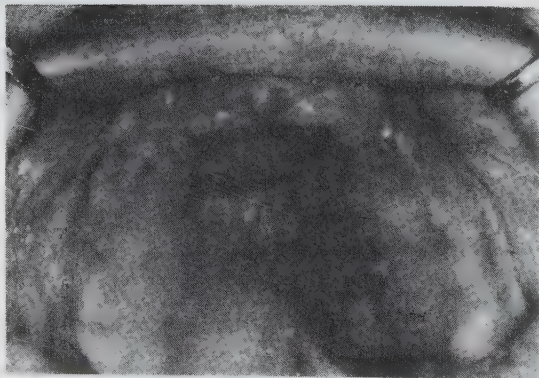


Abb. 45:

Superfizialzellen mit leicht vergrößertem Kern.
(x 560).

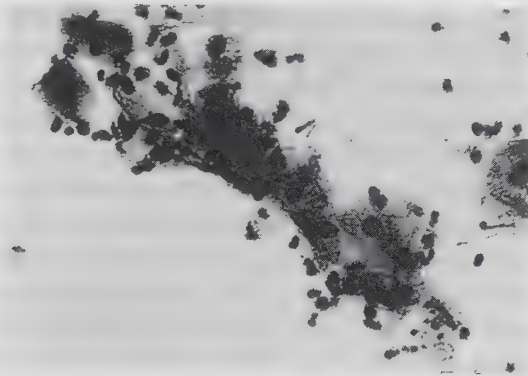


Abb. 46:

Basalzellen ohne eindeutigen patholog. Befund.
(x 560)



D I S K U S S I O N

1.) KRITIK DER METHODIK UND FEHLERQUELLEN

Die Problematik der oralen Zytodiagnostik beginnt bereits vor der Materialentnahme. Aus der überblickbaren Literatur war zu entnehmen, daß sowohl mannigfache exogene Einflüsse, insbesondere mastikatorischer Art, aber auch endogene, hormonelle Faktoren das Abstrichbild signifikant variieren. Es muß versucht werden, diese Einflüsse zu reduzieren. Wir begegneten ihnen durch allgemeine, aber auch individuelle Anweisung an die zu Untersuchenden, wie stündlich begrenzter Verzicht auf Prothesentragen, auf Mundpflege, auf Spülungen und Nahrungsaufnahme. Örtliche Behandlungen sollten unterlassen werden.

Bei ambulanten Patienten war die Einhaltung dieser Maßnahmen aufgrund mangelnder Kontrollmöglichkeit sicher nicht immer gewährleistet. Diesbezüglich entnahmen wir die Zellproben am Morgen und hatten somit größtmögliche Sicherheit für die Befolgung unserer Anordnung.

Die Versuche, mit einer Kopf-Kinn-Kappe die Materialausbeute zu steigern, konnten sich letztlich nicht durchsetzen. Es war ohne Zweifel ein positiver Effekt zu verzeichnen, jedoch nicht in dem erhofften Ausmaß. Wir verließen diese Methode wieder, fassen sie aber bei einsichtigen und aufgeschlossenen Patienten jederzeit ins Auge.

Von entscheidender Bedeutung war die gezielte Zellentnahme am richtigen Ort. Ulcera und Erosionen werden in der Mundhöhle unabhängig ihrer Genese häufig von nekrotisierten Materialien und Speiseresten bedeckt vorgefunden. Ein Abstrich im Zustande der unreinigten Oberfläche ist für den Zytologen wertlos. Die Beurteilung epithelialer Atypien an Kern und Zytoplasma wird erschwert oder verhindert durch die Überlagerung von Fremdbestandteilen von Detritus und massenhaft Leukozyten (Abb. 31,38,43). Präparatorische Maßnahmen erzwangen in diesen Fällen oftmals einen Aufschub der Untersuchung. Gleichermaßen bedurften keratinisierte Areale der Vorbereitung in der oben beschriebenen Weise (Material und Methode S. 31). Ohne die Aussicht genügend beurteilbare Zellen zu erhalten, sollte keine Probe entnommen werden. Es ergeben sich nachfolgende acht Fehlerquellen:

1. Unzureichende Aufklärung des Patienten.
2. Nichtbefolgen der getroffenen Anordnung seitens der Patienten.
3. Mangelhafte Säuberung der zu untersuchenden Region.
4. Erhalt von zu wenig beurteilbarem Material.
5. Überlagerung mit Detritus, Schleim und Nekrosen.
6. Ausschließliche Übertragung von Hornschollen aus hyperkeratinisierten Arealen.
7. Übertragung von massenhaft Leukozyten aus perifokal akut entzündlichen Gebieten.
8. Abstriche von nicht repräsentativen Regionen.

Seitens des Instrumentariums bewährte sich uns der hölzerne Zungenspatel. An den winzigen Rauigkeiten und Unebenheiten des Holzes haften die Zellen sehr gut und gewährleisteten eine ausreichende Zellmenge. Ein Stieltupfer absorbiert zu viel Material und muß stets angefeuchtet werden. Bei sehr schmerzhaften Läsionen stellt er wohl das Mittel der Wahl dar, auch ist die Gefahr der Blutung am geringsten. Sterile Metallspatel unterschiedlichster Form, als auch Plastikspatel, lassen sich sehr gut und gezielt führen, erreichen jedoch nicht die Vorteile des Holzspatels. Eine Platinöse in der von LANGER angegebenen Indikation zur Zellübertragung aus sehr kleinen Läsionen, aus vesikulären Effloreszenzen oder vom Gingivalulcus wurde von uns nicht benutzt. Die Zellmenge dürfte für eine Differentialdiagnose "Carcinom" nicht immer ausreichend sein. Neben der speziellen Indikation einzelner Instrumente ist wohl die persönliche Erfahrung für den Gebrauchausschlaggebend.

In Spülflüssigkeiten der Mundhöhle, der Nasennebenhöhlen oder von Resektionshöhlen lassen sich nach Anreicherung maligne Zellen feststellen. Die genaue Herkunft dieser Zellen bleibt jedoch verborgen und die Möglichkeit der gezielten Biopsie ist nicht gegeben. In der Krebsfrüherkennung im Rahmen von Massenuntersuchungen sowie in der Rezidivkontrolle liegt die Indikation.

Die ständig benötigten Hilfsmittel wie Mundhaken und Zungenspatel mußten trocken und frei von Desinfektions-

lösungen sein. Selbst die Einwirkung von Wasser schädigt die Epithelien. An das Glas der Objektträger war die Forderung der Alkalifreiheit und Reinheit zu stellen, damit die Haltbarkeit der Färbung nicht beeinträchtigt wird. Neue Objektträger wurden entfettet, gespült und getrocknet. Man beschriftet nach den Angaben des jeweiligen Labors. Sicherlich ist die Forderung von KOSS zu unterstützen, einen Diamantschreiber zu benutzen, da Fett und Tintenstifte sich während des Fixiervorganges auflösen.

Die Fixierflüssigkeit durchdringt den Abstrich nicht, wenn er zu dick ist. Letztlich resultierte eine ungleichmäßige Färbung. Zellhaufen und Zellaggregate absorbieren sehr viel Hämatoxylin und gaben falsche Färbeargebnisse im Sinne einer Pseudoeosinophilie. Zyano-phile Zellen zeigten dann Rotfärbung.

Während des Ausstriches vermieden wir starken Druck, um mechanische Zellschädigung wie Verformung und Fragmentierungen zu verhindern. Ein neuer Zungenspatel wurde für jedes zu untersuchende Gebiet verwandt. Auf die nachteilige Einwirkung des Luftsauerstoffs wird in der Literaturübersicht hingewiesen.

Die Objektträger konnten tagelang in der Küvette stehen ohne Schaden zu nehmen, jedoch sollte gewisse Vorsicht im Umgang mit der Küvette walten. Sie darf nicht geschüttelt werden, da sich Zellen ablösen könnten, um

dann am Abstrich einer anderen Läsion zu haften. Keinesfalls stellt man Abstriche verschiedener Patienten in die gleiche Küvette.

In Anlehnung an die Empfehlung der Pathologen und Zytologen empfiehlt sich ein Begleitformular mit folgenden Angaben:

Name, Vorname, Alter, Datum
Abstrichnummer mit Angabe des Entnahmeortes
Klinische Diagnose
Makroskopischer Befund (eventuell mit Skizze)
Klinische Differentialdiagnosen
Radium- und Röntgentherapie
Cytostatikagaben
Hormonbehandlung (Ovulationshemmer)
Nebenerkrankungen (Anämie etc.)
Fragestellung

Danach mag es gelingen die folgenden Fehlerquellen auszuschalten:

1. Verwendung falscher, ungeeigneter und unsauberer Instrumente.
2. Gebrauch nicht isotoner Spülflüssigkeit
3. Verfettete unsaubere Objektträger
4. Mechanische Schädigung der Zellmaterialien
5. Übermäßige Dicke der Ausstriche (Pseudoeosinophilie)
6. Lufttrocknung vor Fixierung (Pseudoeosinophilie)

7. Mangelnde Fixierung in verdünntem Alkohol (Pseudoeosinophilie)
8. Mehrfach gebrauchte, unfiltrierte Fixierflüssigkeiten
9. Schütteln der Küvette
10. Mangelhaft ausgefülltes Begleitformular.

Die Färbung und Diagnosestellung sollte immer in den Händen erfahrener Zytologen liegen. Sie stellen die dringliche Forderung, daß sich Zellen unterschiedlichen Differenzierungsgrades verschieden anfärben, wobei das Zytoplasma noch transparent bleibt, um darunterliegende Kerne zu beurteilen. Die Struktur der Nuklei stellte sich in ihren Einzelheiten gut dar. Chromozentren (Kernfarbstoffanhängsel) differieren in ihrer Färbbarkeit von Nukleolen (Kernkörperchen). Überfärbte gesunde Kerne täuschen oftmals ein Mehr an Chromatin vor und verleiten zur Fehldiagnose "Carcinom". Zu schwach gefärbte Kerne lassen eine Befundung ihrer Chromatinstruktur nicht zu. Das lichtmikroskopische Bild vom Aufbau benigner und maligner Kerne gibt das wesentliche Differenzierungsmerkmal zwischen gesunder Zelle und Tumorzelle. Die Zellkerne färbten sich schwarzbraun gegen leuchtend rote Nukleolen, während sich die Skala der zytoplasmatischen Färbung von rosa bis hellrot (Eosinophil) und hellblau bis grünlich (Zyanophil) erstreckte. Nach Angabe unseres zytologischen Labors wird der Grund für unbefriedigende Farbeergebnisse im folgenden gesehen:

1. Nichteinhalten der Färbezeiten
2. Lufttrocknung während der Färbung
3. Mangelhafte Spülungen
4. Unzureichendes Entwässern
5. Überalterte Farbstoffe
6. Spülalkohole mit unrichtiger Konzentration
und Verunreinigungen
7. Zu wenig Zellen.

2.) KRITIK DER STATISTIKEN UND INDIKATION

Von 498 untersuchten Abstrichen bei 166 oralen Läsionen sicherten wir 47 % histologisch als Malignome. Dieser hohe Prozentsatz deutet auf die strenge Indikationsstellung hin. Der zytologischen Untersuchungen wurden Veränderungen unterzogen, deren klinische Erscheinungsform oder therapieresistenter Verlauf den begründeten Verdacht maligner Entartung aufwarfen. Die Massenuntersuchungen mit über 1000 Patienten, wie sie uns besonders aus dem amerikanischen Schrifttum nahegebracht werden, sehen grobenteils ihre Zielsetzung in der Auffindung der "very early lesions", deren Tiefe Dyskaryosen histologisch als "disquiet epithelium" umschrieben werden. Offenkundig kann dies nur an Hand eines sehr großen Patientengutes gelingen, um gesicherte Aussagen zu machen. Die Läsionszytologie unserer Untersuchung beschränkt sich auf die Diagnose sichtbarer, fragwürdiger Abnormitäten.

Das Kriterium jeglicher Qualifikation zytologischer Prüfung ist die Kontrolle mikroskopisch untersuchter Gewebeschnitte. Jedoch rechtfertigen nicht alle oberflächlichen Defekte eine Probeexcision. Bei unverdächtigen zytologischen Ergebnissen und bei guter Heilungstendenz nach eingeleiteter Therapie ist die Beurteilung nach dem klinischen Verlauf vertretbar und geschieht im Einklang mit den meisten bisherigen Veröffentlichungen. 13,8 % unserer Patienten wurden nicht biopsiert. Sie entstammten alle der Gruppe I und II des PAPANICOLAOU-Schemas. Die Beobachtungszeit lag zwischen 1,8 und 9,2 Monaten. Nach

Prüfung unserer Krankenblätter trat in allen Fällen Heilung ein. Zwei Patienten verstarben an retinalem malignen Melanom bzw. an Magencarcinom.

Unter 47 % histologisch gesicherten Malignomen fanden sich Plattenepithelcarcinome, Sarkome, und maligne Melanome. Letztere ließen die eindeutige Diagnose der malignen Geschwulstentartung zu, während in den Abstrichen eines Chondrosarkoms keine Zeichen zellulärer Bösartigkeit angetroffen wurden. In allen Fällen mesenchymaler Tumoren bestand deutliche Symptomatik. Plattenepithelcarcinome stellten mit 89,6 % den höchsten Anteil dar.

Bei der großen reparativen Kraft der oralen Schleimhaut werden epitheliale Zellen mit vergrößerten Kernen, Schwankung in Größe und Form sowie Veränderungen der Kern-Plasma-Relation beobachtet in Ausstrichen nicht spezifischer Ulcerationen. Darüber hinaus müssen vielkernige Histiocyten sorgfältig von epithelialen Strukturen getrennt werden. Die Differentialdiagnose von Speicheldrüsentumoren, malignen Melanomen und Sarkomen gestaltet sich daher äußerst schwierig und wurde von unseren Zytologen nicht angestrebt.

Die Aufgliederung von 53 % entzündlichen Erscheinungsformen bzw. benignen Neoplasmen läßt erkennen, daß ein Ameloblastom, eine Epulis fibromatosa, sowie drei Fälle mit chronisch granulierender Entzündung in Gruppe IV und V des PAPANICOLAOU-Schemas eingeordnet wurden. Ein Naevus pigmentosus coeruleus mit perifokaler Entzündung nahmen

wir in die Reihe der inflammatorischen Veränderungen auf.

Mit 17,55 % Fehldiagnosen liegt die Belastung unserer Statistik im Bereich des bisher Veröffentlichten. Die Trefferquote von über 82 % zeigt in ihrer Höhe Übereinkunft mit den Angaben der Literaturübersicht. Von Wichtigkeit und Interesse ist auch hier, daß über 80 % aller Fehldiagnosen falsch negative Resultate sind. DIE EIGNUNG EINES ABSTRICHES WAR SOMIT DEUTLICH ABHÄNGIG VON KENNTNIS UND FERTIGKEIT DES KLINIKERS IN DER MATERIALGEWINNUNG. Die im letzten Abschnitt abgehandelten Fehlerquellen wie Übertragung und Nekrosen, Blut und Zelltrümmern haben zelluläre Einzelheiten verschleiert und machten die folgerichtige Beurteilung unmöglich oder lieferten Präparate deren Aussagekraft nur gering war. In Verbesserung und Verfeinerung der Technik liegt der Ansatzpunkt für die Erhöhung der Trefferquote zytopathologischer Exploration. Der Grund für unzuverlässige Ergebnisse liegt nach unserer Erfahrung weniger in der Methode sondern in den technischen Mängeln ihrer Anwendung.

Dieser Aspekt erscheint jedoch in etwas anderem Licht, wenn berücksichtigt wird, daß 95 % unserer falsch negativen Ergebnisse Plattenepithelcarcinome und davon wieder 82 % verhornende Plattenepithelcarcinome sind. Die Diagnose dieser hochdifferenzierten Spielform ist im zytologischen Bild augenscheinlich schwieriger als die Abgrenzung völlig

unreifer Varianten mit einer Fülle von Zeichen der Malignität in Zytoplasma und Kernaufbau. Jedoch konnte kein Zusammenhang mit der topographischen Aufgliederung aller Fehldiagnosen, die 41,5 % in den Oberkiefer lokalisierte nicht signifikant statistisch gesichert werden.

Wir bewerteten unsere zytologische Untersuchung grundsätzlich als prüfenden Entwurf, der lediglich Hinweise gibt für Diagnose und Therapie. Als Resultat dieser statistischen Erhebung stehen Anhaltspunkte für das Verhalten bei fraglicher Malignität.

A) Zytologie negativ:

- a) Makroskopischer Befund negativ (ebenso evtl. Stomatoskopie und Intravitalfärbung)

Bei Übereinstimmung aller Befunde besteht zur Zeit mit Sicherheit keine maligne Aktivität der Epithelien. Eine halbjährliche Kontrolle sichert das Untersuchungsergebnis.

- b) Makroskopischer Befund verdächtig:

Ein Fehler in der Methodik ist zu erwägen. Unter entsprechenden Kautelen muß der Abstrich sofort wiederholt werden. Wandelt sich das klinische Erscheinungsbild auch unter antiphlogistischer Behandlung nicht, sollte nach 14 Tagen zur Biopsie geschritten werden, wenn der Abstrich weiterhin negativ bleibt.

B) Zytologie positiv:

- a) Makroskopischer Befund verdächtig (sowie evtl. Stomatoskopie und Intravitalfärbung)

Mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt hier ein malignes Tumorgeschehen vor. Eine Biopsie wäre hier nur bestätigend und sollte dem Arzt vorbehalten bleiben, der letztlich die Radikaloperation durchführt.

- b) Makroskopischer Befund negativ:

In diesem selteneren Fall müssen dem Zytologen ausreichend Zellproben zugesandt werden, um diesen Befund zu sichern oder zu korrigieren. Die sofortige Wiederholung ist indiziert. Es sollte keine Mühe gescheut werden verborgenes Wachstum zu ergründen.

Bei der guten Zugängigkeit der Mundhöhle sind sowohl exfoliative Zytologie als auch Biopsie, Untersuchungen, deren technische Durchführung geringe Probleme aufwirft möglich. Erstere bewährte sich uns als schnelles und einfaches Vorgehen bei Schmerzfreiheit und relativer Blutfreiheit. Sie setzt keinen Gewebsschaden, erlaubt größere Bezirke zu überblicken und ist unbegrenzt zu wiederholen. Die mikroskopische Untersuchung eines Biopsiepräparates allein dient der Identifizierung und Diagnose struktureller Varianten maligner Neoplasmen, sowie der Klassifizierung und der Festlegung der Therapieplanes. Zu der genauen Bestimmung des Tumorcharakters in Grenzfällen, zur Differenzierung maligner Entartung homologer Geschwülste versagen sicherlich alle anderen Methoden. Jegliche Unterscheidung bleibt der Histologie überlassen, während es die Aufgabe

der Zytodiagnostik ist alle Veränderungen möglichst früh zu erkennen.

Die Probeexcision in einem Gewebe, welches den Verdacht aktiven malignen Wachstums aufwirft, durfte jedoch nur durchgeführt werden, wenn durch Schnellschnitte die unmittelbare endgültige operative radikale Entfernung des Tumor gewährleistet war. Zahlreiche klinische Fälle lassen die Biopsie unter diesen Kautelen nicht ratsam erscheinen. Das exfoliativ-zytologische Verfahren bot sich als wertvolle Ergänzung zu rein digitaler oder visueller Untersuchung an und gab entscheidende Hinweise auf den zu erwartenden Krankheitsverlauf. Bei Patienten mit z.B. cardiovascularen Symptomen, die präoperativer Abklärung bedürfen, schließt eine Begutachtung der morphologischen Zellstruktur die Lücke bis zur endgültigen histologischen Diagnose. Ängstliche und nervöse Patienten verweigern oft einen blutigen Eingriff. Das Ergebnis der Zytodiagnostik mag sie von der Notwendigkeit weiterer chirurgischer Maßnahmen überzeugen. Unter Berücksichtigung der Aufklärungspflicht des Arztes wird die Möglichkeit zur Seite gestellt, präoperativ Hinweise und wesentliche Anhaltspunkte zu erhalten.

In diesem Zusammenhang ist das Ausmaß falsch negativer histologischer Befunde der Biopsie interessant. Nach CAWSON sei dies in der Mundhöhle häufiger, weil der Operateur gewöhnlich dazu neige, kleinere Proben zu entnehmen, als der Pathologe wünscht. Es wurden Methoden angegeben, mit dem Excisionspräparat einen Abstrich zu gewinnen.

SILVERMAN et al. zeigten, daß bei Unzulänglichkeiten der Histologie, die Ausstriche maligne Zeichen zeigen können. Unsere Erfahrungen mit dieser Methode reichen noch nicht aus, um statistisch gesicherte Aussagen zu machen, jedoch war der zytologische Befund in allen Fällen eindeutig.

Bildete sich unter Röntgen- oder Radiumtherapie eine neue erosive Läsion, so war die Kontrolle dieser Fälle von großer klinischer Bedeutung. Es mag sich um entzündliche Prozesse im bestrahlten Gewebe oder um rezidivierendes Tumorstadium handeln. In diesem devitalisierten Gewebe birgt die Probeexcision in sich das Risiko verzögerter Heilung und Infektion. Wiederholter kontrollierter Zellentnahme für zytologische Exploration sollte hier der Vorzug gegeben werden, bevor klinisch offensichtliche Merkmale die maligne Veränderung entdecken lassen. Es sei jedoch erwähnt, daß strahlenbedingte Zellveränderungen die Beurteilung der Zellabstriche erschweren, Infolge Irritation des stratum germinativum weisen gesunde Zellen hier morphologische Merkmale auf, die Tumorzellen ähneln, und die über Jahrzehnte andauern können (BOSCHMANN). Auch hier sind für ein malignes Neoplasma beweisend die Kriterien der entdifferenzierten Tumorzellen.

Gleichermaßen schwierig zeigte sich die zytologische Diagnose des Rezidivs nach chirurgischer Therapie. Postoperativ beherrschten das Ausstrichbild zahlreiche Histio-

zyten, multinukleäre Riesenzellen, Leukozyten und Lymphozyten als Ausdruck stattfindender reparativer Vorgänge. Von Granulationen abgeschilferte mesenchymale Zellen können fehlgedeutet werden als Geschwulstzellen eines Frührezidivs. Dieser Fehlinterpretation steht entgegen die mehrmalige zytologische Kontrolle nach lokaler und allgemeiner antiphlogistischer Behandlung. Dann ist der negative Ausfall der Zelluntersuchung ein Anzeichen oberflächlicher Rezidivfreiheit. Traten aber in einem vorher unverdächtigen Abstrichbild Anzeichen für Abnormitäten in der Struktur und von Kern und Zytoplasma auf, war das Lokalrezidiv mit Sicherheit anzunehmen, auch wenn es der visuellen oder palpatorischen Untersuchung nicht offenbar war.

Das maligne Melanom mit seinem lockeren Zellverband hat bekanntlich eine spezifische Neigung zu hämatogener und lymphogener Ausbreitung. Drei von uns untersuchte Fälle, die alle in Gruppe V des PAPANICOLAOU-Schemas eingestuft wurden, bestätigten die Ansicht PAPES, die "exfoliative Zytologie sei die diagnostische Methode der Wahl und eine Probeexcision stelle einen Kunstfehler dar". Die Differentialdiagnose schwärzlicher Verfärbung und harmloser Pigmentflecke bringt somit eine absolute Indikation zur Zytodiagnostik.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegende Arbeit liefert einen Beitrag zur Zytodiagnostik der Malignome der Mundhöhle und ihrer umgebenden Organe.

In der Literaturübersicht wird ein Überblick gegeben über das zytologische Bild der gesunden oralen Mukosa sowie über das Zellmuster der maligne entarteten Schleimhaut. Aufgezeigt werden die physiologischen und physikalischen Probleme der Materialgewinnung, Fixierung, Färbung und Diagnosestellung.

Die eigenen Statistiken erfassen das gesamte zytologische Material der Klinik für Zahn- Mund- und Kieferkranke der Universität Erlangen-Nürnberg aus den Jahren 1968 bis 1971. Bezüglich der frühzeitigen Erfassung einer bösartigen Geschwulst oder des Ausschlusses prämaligen Wachstums konnte im Rahmen ambulanter und stationärer Untersuchung eine Trefferquote von 82,45 % erzielt werden bei 14,55 % falsch negativen und nur 3 % falsch positiven Ergebnissen. Die Befundung erfolgte an zwei Instituten der genannten Universität. An Hand eines reichhaltigen Bildmaterials lassen sich markante klinische Fälle demonstrieren.

In der abschließenden Diskussion werden die Befunde einer kritischen Betrachtung unterzogen und Erklärungen für das vorliegende Ergebnis unter besonderer Berücksichtigung der Indikationen und Fehlerquellen herausgestellt. Über 80 %

aller Fehlerquellen ergaben falsch negative Resultate. Die Eignung der Abstriche zeigte sich deutlich abhängig von Kenntnis und Fertigkeit des Kliniklers in der Materialgewinnung.

Die mikroskopische Untersuchung der Einzelzelle in der Struktur von Kern und Zytoplasma stellt nach unserer Prüfung eine wertvolle Ergänzung zur rein visuellen oder digital-palpatorischen Untersuchung verdächtigen malignen Geschehens dar.

S C H R I F T T U M

AYRE, J.E.:

Cancer Cytology of the Uterus

New York: Grune u. Stratton (1951)

ANDERMATT, O.:

Das Oberflächenzellbild der Mundschleimhaut während
des Menstruationszyklus.

Med. Diss. Zürich 1950

v. ALBERTINI, A.:

Das Malignitätsproblem in histologisch-zytologischer
Betrachtung

Verh.Dtsch. Ges. Path. 35. Tag. 54 (1951).

BAILLIE, L.W.:

Exfoliativ-Zytologie in der zahnärztlichen Praxis.

Austr. dent. J. 13 H 6, 410 (1968).

BITTER, E.; HAHN, W.:

Exfoliativ-zytologische Veränderungen der Mundepithelien
durch Prothesentragen und Nahrungsaufnahme.

Dtsch.Zahnärzteblatt XVI,10,273 (1964).

BOSCHMANN, H.W.:

Praktische Zytologie.

Walter de. Gruyter u. Co. (1960).

BECKER, R.; HERWIG, R.; LORSCHIED, G. u. SCHMIDSEDER, R.:
Vergleichende zytologische und histologische Untersuchungen zur Tumordiagnostik
DZZ 21, H 1, 148 (1966).

BLANK, H.:

Cytologic smears in diagnosis of herpes simplex, herpes zoster and varicella
J. Amer.Med.A. 146, 1410 (1961).

BARBIERI, G.B.; PISQUALINI, U.:

Brauchbarkeit der Zytodiagnostik bei den Präcancerosen und beim intraepithelialen Carcinom der Mundhöhle.
Riv. ital. Stomat. 21, H 8, 785 (1966).

CAMILLERI, G.E.:

Die exfoliative Zytologie; eine Übersicht über ihre Anwendung unter nicht-neoplastischen Bedingungen.
Int. Dent. J. 16, H 3, 311 (1966).

CAHN, L.R.:

Die exfoliative Zytologie im Bereich der Mundhöhle.
Brit. J. Oral Surg. 2, H 3, 166 (1965).

CAWSON, R.A.:

The Cytological Diagnosis of Oral Cancer.
Brit. dent. J. 108, 294 (1960).

COOKE, Brian, E.D.:

Exfoliative Cytologie in Evaluating Oral Lesion.

J. dent. Res. 42, 343 (1963).

CHAUDHRY, A.P.; HANKS, C.T.:

Vergleich des zytologischen und histologischen Befundes bei induzierten Carcinom des Hamsters.

J. dent. Res. 45, H 1/2, 253 (1967).

CHUDEN, H.:

Krebsdiagnostik im Bereich der Mundhöhle mit einem Farbstest.

Med. Welt 20, H 35, 1871 (1969).

CAHN, L.R.:

The Early Detection of Cancer of the Mouth.

Brit. Dent. J. 111, 285 (1961).

EISENRING, R.J.Th.:

Mikroskopische Untersuchungen der bedeckten Mundschleimhaut.

München 1955.

FASSEKE, E.; HAHN, W.; MORGENROTH, K. u. THEMANN, H.:

Praktische u. wissenschaftliche Probleme bei der Früherkennung bösartiger Tumoren in der Mundhöhle.

Mitt. Dienst. Ges. Bekämpf. Krebs.Düsseldorf 1957.

FASSKE, E.; HAHN, W.; MORGENROTH, K.; SCHMIDT, C.G.
und THEMANN, H.:

Zur Klinik, Morphologie und Biochemie des Mundhöhlen-
carcinomas.

Dtsch. Zahn-Mund-Kieferheilkunde 33, 177 (1960).

GASTPAR, H.:

Exfoliativ- und blutzytologische Untersuchungen bei
malignen Tumoren.

Fortschr. Med. 84, 783 (1966).

HORNSTEIN, O.:

Zur zytologischen Tumordiagnostik.

Dtsch. Med. Wschr. 79, 360 (1954).

HORNSTEIN, O.:

Cytologie der Mundschleimhaut in Krankheiten der
Mundschleimhaut und Lippen.

Urban u. Schwarzenberg-Verlag 1966.

HAHN, W.:

Über die Anwendung der Zytologie bei der Erkennung
von Tumoren in der Mundhöhle.

Quintessenz, 11, H 3, (1960).

HAHN, W. in FASSKE-MORGENROTH:

Pathologische Histologie der Mundhöhle.

Hirzel, S. 26-29, Leipzig (1964).

HAMPERL, H.:

Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der patholog.
Anatomie.

Springer-Verlag (1966).

INGRAM, R.C.; KRANTZ, S.; MENDELOFF, J.; LESLIE, H.:

Exfoliative cytology and the early diagnosis of oral
cancer.

Cancer 16, 160 (1963).

IGEL, H.:

Gynäkologische Zytodiagnostik. Atlas und Leitfaden.

Berlin 1959.

KOSS, L.D.:

Diagnostic Cytology and its histo-pathologic Bases.

Pitman Med. Publisting Co Philadelphia 1961.

KERR, O.S.:

Oral Cytology in SHKLAR et alii.

Oral Surg. 25, 61 (1968).

KING, O.H.:

Oral cytology for the general practitioner.

J. Amer. Deut. Ass. 66, 451 (1963).

KING, O.H.:

Cytology of common and uncommon oral malignacies.

Acta. Cytol. 6, 348 (1962).

KOMOTO, T.:

Studies of exfoliative Cytology of malignant, leukoplacic
an decubital ulcers in maxillofacial region. 1958.

Zit. n. WATANABE.

Recent Progress of Dental and Oral Surgery.

Voll. II, March 1958.

LINKE, A.:

Allgemeine Früherkennung der malignen Tumoren.

In: Früherkennung des Krebses.

Ursgr. von A. LINKE, Stuttgart 1962.

LANGER, E.:

Histo-Pathologie der Tumoren der Kiefer und der Mund-
höhlen.

Thieme Verlag Stuttgart 1958.

LANGE, D.:

Das Gingivazytogramm bei der Untersuchung von Funktion
und Reaktion im Epithel.

Stoma 18, 81 (1965).

MOHR, H.J. und TÖBBEN, A.:

Bedeutet die Zytodiagnostik einen Fortschritt für die
Früherkennung maligner Tumoren, insbes. in Hinblick auf
das Carcinom.

Dtsch. Med. Wschr. 77, 420 (1952).

MOHR, J.H.:

Zur Krebsdiagnostik aus dem Ausstrichpräparat nach Papanicolaou, unter besonderer Berücksichtigung der Methodik, der Leistungsfähigkeit und der Anwendungsbereiche dieser Methode.

Dtsch. Med. Wschr. 74, 1463, 1565 (1949).

MONTGOMERY, P.W.:

A study of the exfoliative cytology of normal human oral mucosa.

J. Dent. Res. 30, 12 (1951).

MONTGOMERY, P.W.; v. HAAM, E.:

A study of the exfoliative cytology in patients with carcinoma of the oral mucosa.

J. Dent. Res. 30, 308 (1951).

MEMBERS of the VINCENT MEMORIAL LABORATORY STAFF
(R. GRAHAM u.a.):

The Cytologic Diagnosis of Cancer.

W.B. Saunders Company, Philadelphia 1954.

MILLER, S.C.; SOBERMAN, A; STAHL, S.S.:

A study of the cornification of the oral mucosa in young male adults.

J. Dent. Res. 30, 4 (1951).

MILLER, S.C.; STAHL, S.S.; SOBERMAN, A.:

A study of the cornification of the oral mucosa in normal males.

J. Dent. Med. 7, 35 (1952).

MEDAK, H.; MCGREW, E.; BURLAKOW, P.:

Atlas of oral cytology.

Public Health Service Publication No.: 1949

GOVERNMENT Printing Office 1970.

MELA, F.; VERCELLINO, V.:

Vergleiche der Zytologie nach der Methode von Papanicolaou und der Fluoreszenzzytologie bei der Diagnose des Mundkrebses.

Mondo odonto stamat. 8, H 5, 510 (1966).

ONISI und KOSUGE:

Photoelektrische Keratinisationsmessung.

Zit. n. WATANABE

Recent Progress of Dental and Oral Surgery.

Vol. II, March 1958.

PAPANICOLAOU, G.N.:

Atlas of Exfoliative Cytology.

Harvard University Press., Cambridge Mass. 1954.

PAPANICOLAOU, G.N.; TRAUT, H.F.:

Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear.

Commonwealth Fund, New York, 1948.

PETERS, H.; RIJSINGHANI, K.:

Cytological Interpretation of the mouth smear.

J. Indian.Med. Ass. 27, 231 (1956).

PETERS, H.:

Cytological smears from mouth: cellular changes in disease and after radiation.

Amer.J.Clin.Path. 29, 219 (1958).

POPESCU, V.:

Die Stomatoskopie bei der Frühdiagnose des Mundkrebses.

Int.Dent.J. 18, H 4, 694 (1968).

PAPE, K.:

Methoden und Grenzen der stomatologischen Exfoliativ-
zytologie in der Tumordiagnostik.

Dtsch. Stomat. 9, 835 (1959).

RITTERMAN, A.; KOZELY, J.H.:

Das zytologische Bild der Mundschleimhaut.

DZZ, 11, 973 (1964).

ROVIN, S.:

An Assessment of the Negative Oral Cytologic Diagnosis.

J.Amer.Dent.Ass. 74, 759 (1967).

SCHÜRMAN, H.; GREITHER, A.; HORNSTEIN, O.:

Krankheiten der Mundschleimhaut und Lippen.

Urban u. Schwarzenberg-Verlag 1966.

SILVERMAN, S.; BECKS, H.; FARBER, S.M.:
The diagnostic value of intraoral cytology.
J.Dent.Res. 37, 195 (1958).

SILVERMAN, S.:
Detection of intraoral carcinoma in situ with ex-
foliative cytology.
Dent.Progr. 1, 192 (1961).

SCHNEIDER, G.:
Krebserkennung und Zytodiagnostik..
DZZ, 7, 1127 (1952).

SANDLER, H.C.; STAHL, S.:
Exfoliative cytology as a diagnostic aid in the
detection of oral neoplasma.
J. Oral Surg. 16, 414 (1958).

SANDLER, H.C.:
Veterans Administration cooperative Study of oral
exfoliative cytology.
Acta Cytol. 7, 180 (1963).

SCHREUS, Th.; SCHÖLDGEN, W.:
Ein Beitrag zur zytologischen Allgemeinwirkung der
Hormone.
Hautarzt 4, 59 (1953).

SCHÜLE, H.:

Die Erkrankungen der Speicheldrüse, in Praxis der Zahnheilkunde.

Urban u. Schwarzenberg-Verlag 1969.

SCHÖLDGEN, W.:

Orale Zytodiagnostik.

Arch.klin.exper.Dermat. 201, 556 (1955).

STONE, A.:

The keratinisation of the human mucosa in the aged male.

J.Dent.Med. 8, 69 (1963).

SPIESSL, B.:

Plattenepithelcarcinom der Mundhöhle. Grundlagen der Behandlung.

Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1966.

STAATS, O.J.; GOLDBY, J.W.:

Nuclear changes of intraoral exfoliative cells of six patients with sickle cell disease.

Oral Surg. 16, 1042 (1963).

SMOLKA, H.; SOOST, H.-J.:

Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1956.

SAKAI, Y.; CALONILLS, P.; SOHLBERG, F.:

Cytological atypia in epithelial cells of saliva and gingival pockets in relation to inflammatory processes of the mouth.

Tinska Tandlak-sällsk. 56, 309 (1960)

SHKLAR, G.; MEYER, I.; CATALDO, E.; TAYLOR, R.:

Correlated study of oral cytology and histopathology.
Oral. Surg. 25, 61 (1968)

STEINHARDT, G.:

Tumoren des Kiefers und der umgebenden Weichteile
(einschließlich Speicheldrüse).

In: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten, hrsg. von
M. Bartelheimer u. H.J. Maurer. Stuttgart 1962.

STEINHARDT, G.:

Voraussetzungen und Grenzen der ambulanten zahnärztlichen
Chirurgie.

Zahnärztl. Welt/Reform, Heft 1, 24-29, - 81. Jahrg. 1972.

STEINHARDT, G.:

Zur Diagnostik und Therapie der bösartigen Geschwülste
im Mund- und Kieferbereich.

Dtsch. Zahnärztekalendar 1972

TIECKE, R.W.; BLOZIS, G.G.:

Oral cytology.

J.Amer.Dent.Ass. 72, H 4, 855 (1966).

TIECKE, R.W.; KENDRICH, F.J.; CALANDRA, J.:
Smear techniques in the diagnosis of intraoral
carcinoma.

Dent. Progr. 1, 192 (1961).

THEMANN, H; FASSKE, E.:

Über das Deckepithel der menschlichen Mundschleimhaut.
Z.Zellforsch. 49, 447 (1959).

UMIKER, W.; LAMPE, I.; HINIKER, J.:

Oral smears in the diagnosis of carcinoma and pre-
malignant lesions.

Oral Surg. 13, 1018 (1960).

VINCENT MEMORIAL HOSPITAL GROUP:

The Cytologic Diagnosis of Cancer.

Philadelphia: Sauner (1950).

WATANABE, Y.:

Methoden zur Frühdiagnose des Mundkrebses. Orale
Zytologie.

Int.Dent.J. 18, H 4, 708 (1968).

WATANABE, Y.:

Aspirations cytology of oral cancer (1958).

Zit. n. Int.Dent.J. 18, H 4, 708 (1968).

WAHI, P.N.; GUPTA, K.:

Exfoliative cytology in the diagnosis of carcinoma of the oral cavity.

J.Int.Med.Ass. 23, 425 (1954).

WEINMANN, J.:

The keratinisation of the human oral mucosa.

J.Dent.Res. 19, 57 (1940).

WALSH, W.H.:

Diagnosis of diseases of the lung. (1843).

Zit. n. PAPANICOLAOU, G.N.: Atlas of exfoliative cytologie 1954.

UEDA, Y.:

Cytologic investigation in secretion. 1959.

Zit. n. TIECKE, KENDRICH.

Dent. Progr. 1, 192, 1961.

WISSLER, E.:

Zytologische Untersuchungen bei benignen und malignen Veränderungen der Mundschleimhaut.

Med. Diss. Münster 1960.

ZINSER, H.R.:

Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie.

Gustav Fischer, Jena, 1957.

LEBENSIAUF

Am 8. August 1943 wurde ich in Stollberg /DDR geboren als Sohn des Rechtsanwalts Dr. Helmut Richter und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Drechsel.

Bis zu meinem zehnten Lebensjahr besuchte ich die dortige Volksschule. Danach war mein Vater gezwungen nach Süddeutschland überzusiedeln. In Fellbach/b.Stuttgart trat ich in das naturwissenschaftliche Gymnasium ein und legte dort 1963 die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Zahnheilkunde begann ich im Sommersemester 1963 an der Universität Erlangen-Nürnberg. An der gleichen Hochschule bestand ich 1966 die zahnärztliche Vorprüfung und ein Jahr später die ärztliche, nachdem ich mich 1964 für Humanmedizin immatrikuliert hatte. Vor dem Prüfungsausschuß in Erlangen legte ich 1969 die zahnärztliche und 1971 die ärztliche Prüfung mit sehr gutem Erfolg ab.

Nach viermonatiger Praxistätigkeit war ich vom 1. Juli 1969 bis zu meiner Einberufung im Oktober 1971 als Wissenschaftlicher Assistent in der Kieferchirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

Daran anschließend leistete ich die Medizinalassistentenzeit an den Städtischen Krankenanstalten der Stadt Fürth/Bay. ab

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990